平成１６年（ワ）第２５０１６号外　薬害イレッサ東日本損害賠償請求事件

原　告　　　近　　澤　　　昭　　雄

外

被　告　　　国　　　　　　　　　外

原告準備書面（30）

（第２分冊）

平成２１年２月２日

東京地方裁判所民事２４部　　御中

原告ら訴訟代理人

弁護士　　　白　　　川　　　博　　　清

外

第７節　不法行為責任 ―――――――――――――――――――――――114

第３節　イレッサ承認の違法 ――――――――――――――――――171

第３章　被告会社の責任

第１節　製造物責任法上の「欠陥」の判断基準

第１　製造物責任法の制定趣旨

大量消費社会といわれる現代社会では，規格化された工業製品が大量に販売されているが，これを購入する使用者においては，個々の製品の安全性の有無を判断すべき知識や技術を有していないことが多く，このような製品の大量流通は，製造者が製品を安全なものとして流通に置いたことに対する信頼により支えられているということができる（保証責任）。

さらに，製品の大量生産，大量消費のシステムにおいては，一度欠陥のある製品が製造され，流通に置かれると，少なからぬ規模の深刻な被害を発生させる危険性があるが，欠陥製品から生じる消費者の生命，身体，財産に対する侵害を防止できるかどうかは，製品を流通に置くまでの製造者の調査，研究等にかかわっており，被害発生を防止する措置は，高度な技術，専門的知識を用いて製品を製造した製造者にしか期待することができない（危険責任）。

しかも，その被害発生を防止する措置をとる役割は，製品の売却によって利益を得ている製造者が負うのがもっとも公平にかなう（報償責任）。

そこで，欠陥商品による被害から消費者を保護し，ひいては現代社会における商品の大量流通システムを維持していくために，製造物の安全性について圧倒的な情報を有し，その危険性を一般的にコントロールしやすい立場にあって，しかもそれによって莫大な利益を得ている製造業者に，欠陥商品によって発生した損害につき賠償する責任を負わせるべきということから定められたのが製造物責任法である。

第２　「欠陥」＝「通常有すべき安全性の欠如」の意義

製造物責任法第２条２項は，欠陥について，「当該製造物の特性，その通常予見される使用形態，その製造業者等が当該製造物を引き渡した時期，その他当該製造物にかかる事情を考慮して当該製造物が通常有すべき安全性を欠いていることをいう」と規定する。この「通常有すべき安全性」を欠いているか否かは社会通念によって判断される。

そして，社会通念上，欠陥にあたるか否かの判断にあたっては，消費者保護を立法目的として掲げる製造物責任法の趣旨に照らし，消費者・使用者の合理的な期待を重視すべきである。

第３　「欠陥」判断に当たり考慮されるべきイレッサの特性

さらに，イレッサの「欠陥」該当性を判断するに当たっては，次に述べるようなイレッサの商品特性が充分に考慮されなければならない。

１　欠陥より生じる損害の重大性

およそ医薬品は副作用により人の生命健康を害する危険性を有するが，ことにイレッサのような抗がん剤は，有害な作用が存在した場合，生じる損害は患者の生命に直結する。

医薬品に欠陥が存するか否かはその医薬品の有効性と危険性を比較考量することによって決定されるが，その判断においては，この被害の重大性が充分に考慮されなければならない。

２　医薬品における情報の重要性

また，医薬品は，他の商品と異なり，商品に関する情報が極めて高い重要性を持っているという特性がある。

すなわち，医薬品は用法・用量等に関する情報があってはじめて安全な使用

が可能となるものであるし，またその使用に伴う危険性（副作用）も，情報がなければ消費者は認識することができない。

その上，医薬品は，他の製造物に比較しても危険性についての情報が製造業者側に特に集中しており，消費者がその医薬品を選択し，使用する当たっては，もっぱら製薬会社が消費者に与える情報に依存せざるを得ない。

したがって，医薬品について欠陥の有無を判断するにあたっては，製造業者等が，添付文書や総合製品概要，同意書，プレスリリース，雑誌記事などを通じて消費者にどのような情報を提供してきたかが極めて重要となる。

第４　欠陥の類型

前述のとおり，「欠陥」概念は，社会通念上当該製造物が通常有すべき安全性を欠いていると判断される場合を広く含むが，その特徴に応じ類型化がなされている。

イレッサについては，①設計上の欠陥（第２節），②指示・警告上の欠陥（第４節），③広告宣伝上の欠陥（第５節），及び④販売指示上の欠陥（第６節），が問題となる。

これらについて次節以下に分説する。

なお，適応拡大による欠陥（第３節）は設計上の欠陥に位置づけられるものであるが，固有の問題を含むため独立の項を設けて論ずる。

第２節　設計上の欠陥

第１　「設計上の欠陥」の意義

一般に，設計上の欠陥とは，製品の設計段階から安全面で構造的な問題があったような場合であり，同一の設計のもとに製造された製造物全体に同一の欠陥が生じるものである。したがって，設計上の欠陥における「欠陥」は，製造物自体の客観的性質として「通常有すべき安全性を欠いている」こととなる（西甲Ｅ７５＝東甲Ｌ１９５浦川意見書ｐ２）。

第２　医薬品における「設計上の欠陥」

医薬品の場合，治療上の効能，効果とともに何らかの有害な副作用の生ずることを避け難いものであるから，副作用の存在のみをもって安全性を欠くということはできない。

しかし，副作用と有効性を比較考量し，有用性を認めることができない場合には，もはや医薬品としての使用は認められないのであり（最判平成７年６月２３日民集４９－６－１６００，クロロキン薬害訴訟判決），当該医薬品は「通常製造物が有すべき安全性を欠いている」（製造物責任法２条２項）ものということができる。

したがって，医薬品においては，有用性が認められない（証明できない）場合が設計上の欠陥にあたる。

第３　抗がん剤における「設計上の欠陥」

抗がん剤の場合，平成３年の「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」では，代替エンドポイントである腫瘍縮小効果をもって評価する第Ⅱ相試験の結果に基づいて承認し，真のエンドポイントである延命効果をもって

有効性を評価する第Ⅲ相試験は承認後に提出することも認められていた（以下「Ⅱ相承認制度」という）ことから，イレッサも，Ⅱ相試験の結果に基づいて承認されている。

このようにⅡ相承認制度の下で承認され臨床使用される抗がん剤であっても，製造物責任法における「欠陥」の内容たる「有用性」を判断するにあたっては，真のエンドポイントである延命効果を基準として判断すべきである（西甲Ｅ７５＝東甲Ｌ１９５浦川意見書ｐ３）。

前述のとおり，消費者保護を立法目的として掲げる製造物責任法の趣旨に照らせば，「通常有すべき安全性」を欠いているか否かの判断にあたっては，消費者の合理的な期待を重視すべきである。

しかるに，一般の消費者（患者）の立場から見れば，Ⅱ相承認かⅢ相承認かといった手続的問題は通常認識されず，市販された臨床治療薬については，当然に治療薬として臨床上意味のある有効性と安全性が備わっているものと期待されている。

また，市販後の第Ⅲ相臨床試験で危険性を上回る有効性を証明できなかった場合のリスクは，有用性についての確実な情報が得られていないⅡ相試験段階で医薬品の販売を開始することによって多額の利益を得ている製薬会社に負担させることが，危険責任・報償責任の見地から見ても公平妥当といえる。

第４　「欠陥」の判断資料の範囲

前述のとおり，設計上の欠陥は，製造物自体の客観的性質として「通常有すべき安全性を欠いている」場合がこれにあたる。

製造物責任は，一面において，危険責任・報償責任として，製造物に内在する危険性の発現に対して，危険源を作り出した製造者が自ら得る利益の代償としてリスクを負担する責任であり，他面において，保証責任として，自ら製造物に備わっていると保証した安全性について，それが欠けている場合に結果責

任を負担するものであって，危険責任・報償責任・保証責任の法理に基づき，製造物に欠陥があった場合のリスクを製造者等が結果的に負担しなければならないものである（西甲Ｅ７５＝東甲Ｌ１９５浦川意見書ｐ５）。

したがって，製造物責任においては，製造物を引き渡した時点における損害発生ないし危険性の予見可能性は要件とされず，現時点で存在する資料に基づいて当該製造物が「通常有すべき安全性を欠いている」と判断される場合には，欠陥と認められる。

すなわち，訴訟手続においては，裁判所は，事実審の口頭弁論終結時までに明らかとなった全ての事情を考慮して，欠陥の有無を判断すべきこととなる。

第５　イレッサの有用性

１　現時点における有用性

第２章において述べたとおり，市販後に行われた第Ⅲ相試験の結果など，現時点で明らかとなっているすべての事情に基づいて判断すると，イレッサは，承認条件とされたドセタキセルとの比較国内第Ⅲ相試験において延命効果を証明できなかったのをはじめとして，現在まで，日本人における延命効果を証明していない。

他方，市販後，イレッサは，市販後に急性肺傷害・間質性肺炎の副作用が極めて高頻度に発症して，７００人を優に超える死亡者を含む多くの被害者を生み出しており，イレッサが他の抗がん剤と比較しても極めて危険性の強い物であることが明らかとなっている。

したがって，イレッサに有用性がないことは明らかである。

２　承認時における有用性

仮に，設計上の欠陥の判断資料を製造物の引き渡し時点において明らかであったものに限るとしても，イレッサは，すでに承認時において，有効性と安全

性のバランスを欠くことが明らかであった。

すなわち，イレッサは，旧ガイドラインに基づき腫瘍縮小効果によって有効性を判断し承認されたが，イレッサのＩＤＥＡＬ試験等に基づく腫瘍縮小効果は，それまでの抗がん剤を越えるものではなく，イレッサに延命効果が認められない可能性を念頭に置くべきであった。

他方，イレッサが致死的な急性肺傷害・間質性肺炎という毒性を有するものであったことは，イレッサのドラッグデザイン，非臨床試験の結果からも予見されたものであり，臨床試験段階における副作用情報をあわせ考慮すれば，これを確定的に認識しえた。のみならず，致死的な急性肺傷害・間質性肺炎が市販後のような極めて高頻度で発症することも，イレッサの承認時における情報から十分判明していた。

このようなイレッサの有効性および安全性に関する情報を比較衡量すれば，Ⅱ相承認制度を前提としても，イレッサは，Ⅱ相承認段階で求められる有効性と安全性のバランスを著しく失しており，通常有すべき安全性を欠いていた。

第６　まとめ

以上のとおり，イレッサには，急性肺障害・間質性肺炎の副作用による生命・健康への危険がある一方で，医薬品としての有用性が認められないから，「通常有すべき安全性を欠いている」ものとして，欠陥があるといえる。

第３節　適応拡大による欠陥

第１　適応を拡大した範囲における設計上の欠陥

医薬品は，薬事法１４条により有効性，有用性が認められた範囲で承認され販売されるものであり，この有用性の検証の範囲は，有効性と安全性を確認する臨床試験における被験者の選択基準と除外基準，すなわち臨床試験における適格条件によって画されるものである。したがって，臨床試験における適格条件を越える症例については有効性と安全性は確認されていないと言える。

特に，Ⅱ相承認制度の下で本来的な有効性と有用性が確認されずに販売される抗がん剤にあっては，少なくとも市販後第Ⅲ相試験により延命効果が確認され，有用性が確認されるまでの間は，適応の設定は厳格に判断されるべきである。安全性はもとより腫瘍縮小効果すら確認されていない，臨床試験の適格条件を越えた患者において被害が発生した場合には，報償責任，危険責任をもとに消費者保護を目的とする製造物責任の理論から考えても，製薬企業が責任を負うべきであり，設計上の欠陥が認められなければならない。

この点について，浦川意見書（西甲Ｅ７５＝東甲Ｌ１９５）も下記のとおり指摘している。

「したがって，第Ⅱ相試験で被験者として選択された範囲の基準をこえて適応範囲が拡大され市販薬として施用に供され，その拡大された施用例から損害が発生した場合には，当該部分において施用された医薬品は有用性が確認されていないというのにとどまらず，報償責任，危険責任をもとに消費者保護を目的とする製造物責任にあっては，損害を発生させた範囲につき，設計上の欠陥があるといえる。」（西甲Ｅ７５＝東甲Ｌ１９５ｐ６～７）

第２　本件で特に問題となる適応拡大の欠陥

１　はじめに

西日本訴訟の原告清水英喜に対しては，ファーストラインでイレッサが使用され，同人は，一命をとりとめたものの間質性肺炎を発症した。イレッサのファーストライン使用が認められていなければ，同人がイレッサを服用することはなかった。

また，東日本訴訟の故近澤三津子に対しては，２００２（平成１４）年８月２１日から９月１８日まで，イレッサの服用と放射線照射が併用され，その後，間質性肺炎を発症して，同年１０月１７日に死亡した。放射線療法とイレッサの併用が認められていなければ，癌の進行状況からも放射線療法が先行し，同人にイレッサが併用されることはなかった。

このファーストラインの使用も，放射線療法との併用も，イレッサの承認審査において，有効性と安全性に関わる資料は何ら提出されていない。承認審査における検証の範囲を超えた適応の拡大である。

既に述べたように，イレッサについては，有効性と安全性に関わる資料が提出された範囲においても「設計上の欠陥」があるというべきであるが，適応を拡大した範囲においては，その欠陥性は著しい。

そこで，本項で，特記して整理する。。

２　ファーストラインへの適応拡大

日本でのイレッサの承認申請において重要な根拠とされた臨床試験であるＩＤＥＡＬ１は，被験者としての適格条件を「過去に１回または２回化学療法のレジメンをうけて（少なくとも一回はプラチナ製剤を含む），再発もしくは抵抗性を示した進行性非小細胞肺癌患者」とした（西丙Ｃ１＝東丙Ｄ１ｐ４６０）。即ち，セカンドライン以降の患者に限定した試験であった。

また，ＩＤＥＡＬ２は，適格条件を「過去に２回以上プラチナ製剤とドセタキセルの化学療法をうけてもなお病勢進行した患者」とし，サードライン以降

に限定した試験であった（「白金製剤及びタキサンを基本とした化学療法の治療レジメンで２回以上の治療にもかかわらず病勢進行を認めた非小細胞肺癌患者」西丙Ｃ１＝東丙Ｄ１ｐ４９６）。

したがって，イレッサの承認審査の対象となったのは，セカンドライン以降での腫瘍縮小効果とと安全性であり，ファーストラインにおける有効性も安全性も何ら確認されていない。

にもかかわらず，承認の適応は「手術不能又は再発非小細胞肺癌」とされ（西甲Ａ１＝東甲Ａ２），ファーストラインにおいても使用を可能とするよう適応が拡大されたのである。

３　放射線療法との併用等への適応拡大

また，ＩＤＥＡＬ１，２ともに，割付前４週間以内に脳内転移が診断された患者，また，治療１日目の前１４日以内に放射線療法が施行された患者は，いずれも被験者から除外され，これらの患者に対するイレッサの有効性や安全性は確認されていなかった。もちろん，放射線療法との併用について臨床試験は行われておらず，その有効性も安全性も一切確認されていなかった。

しかるに，イレッサは，かかる第Ⅱ相試験の患者の適格条件を越えて適応が拡大されたのである。

４　審査過程からも認められる不合理な適応の拡大

この適応拡大の欠陥性は，承認審査の過程で既に明らかとなっていた。

現に，審査報告書の記載にあるとおり，審査センターは，被告会社に対し，イレッサの適応に関して次のような問い合わせをしていた。

「審査センターは，今回提出された申請資料において検証されていることは，前述のとおり本薬の進行ＮＳＣＬＣに対する二次治療薬としての有用性のみであることから，申請された効能効果『非小細胞肺癌』を『化学療法既治療

の手術不能非小細胞肺癌』のように適切な対象に限るべきではないかと尋ねた」

これに対し，被告会社は，下記の理由を述べて適応の限定は不要である旨の意見を述べている。

①　初回治療の試験であるＩＮＴＡＣＴ試験を実施中であることや国内でもＩＮＴＡＣＴ試験のブリッジング試験などを計画中であること

②　イレッサが高い安全性を有することから，適応を限定すると高齢者や全身状態の悪い患者の治療機会を奪うことになること

これに対して，審査センターは，下記の点を指摘して，被告会社が述べている適応拡大の理由を全て排斥した。

①　ＥＢＭの観点から，適応対象も科学的データをふまえた判断が重要であり，初回治療については，ＩＮＴＡＣＴ試験等の計画が進められていても，この時点での臨床的有用性は未だ明らかでないこと

②　高齢者や全身状態の悪い患者の治療機会の確保についても，そのような患者に対する初回治療としての有効性と安全性が何ら示されていないこと

ところが，審査センターは，かかる指摘をし，「副作用が従来の抗癌剤に比べると軽微で，比較的安易に用いられることが懸念される経口剤である本薬が適正に使用される」必要性があることまで指摘したにもかかわらず，結論においては，それと全く整合しない形で，適応を「非小細胞肺がん（手術不能又は再発例）」として有効性や安全性が検証されていない範囲にまで拡大したのであった（以上，西乙Ｂ４＝東乙Ｂ１７ｐ３７以下）。

審査センターが呈示した適応に関する疑問は当然のことであり，これに対する被告会社の回答に理由がないことも明らかであった。

しかしながら，結局，何らの合理的判断も示されることなく適応は拡大されたのである。

第３　適応拡大の欠陥を一層明確にした市販後の知見

１　はじめに

以上のとおり，イレッサの適応拡大の欠陥は承認段階から既に明らかであったが，市販後の知見は，その欠陥性を一層明確にしている。

具体的には列挙すれば以下のとおりである。

２　ファーストラインでの第Ⅱ相試験の失敗

イレッサの市販後，４０人の被験者を対象に，国立がんセンターでファーストライン単剤でのイレッサの臨床試験が実施され，４人が間質性肺炎で死亡し，試験は失敗に終わった。

この結果を報告した論文（西甲Ｅ４８＝東甲Ｇ４９の１，２）には，「日本人については，容認できないほど頻繁にＩＬＤを発現させる」と記され，東京地裁で証言した西條長宏証人も，「ファーストラインにゲフィチニブを使用するということは認められないという意見です。」と明解に述べている（西乙Ｅ２０＝東西條証人反対尋問調書ｐ１００）。

３　ＩＮＴＡＣＴ試験の失敗

既に述べたように，ファーストライン併用によるＩＮＴＡＣＴ１，２いずれにおいても，延命効果の証明に失敗した。

４　日本肺癌学会のガイドラインによる制限

日本肺癌学会は，２００３（平成１５）年１０月に発表した「ゲフィチニブに関する声明」の中で，「実地医療でのゲフィチニブ使用に関するガイドライン」を公表し，（西甲Ｅ３５＝東甲Ｌ５１），　その「適応」として，

①　「化学療法未治療例における有効性及び安全性は確立していない」た

め，このような例では実地医療としては使用しないこと。

② 本剤と他の抗悪性腫瘍剤や放射線治療との同時併用における有効性と安全性は証明されていないので，実地医療としては本剤を単剤で投与すること。

③ ゲフィチニブの治験における症例の適格条件や除外条件のうち，その主要な条件を原則として満たしていること。その条件は，本邦も参加した本剤の国際共同第Ⅱ相試験（文献Ｉ）の症例選択・除外基準（付１）を参考とすること。それ以外の症例への投与は，未知の領域への試験的投与であり，現時点では臨床試験以外では原則的に投与すべきではない。

と規定した。

ガイドラインは，このように適応を規定した根拠として臨床試験での適格条件を充たさない症例への投与は，「未知の領域への試験的投与」であることなどを挙げているが，これは承認審査の段階から分かっていたことなのである。

第４ 適応拡大の欠陥を否定する被告の主張に対する反論

１ はじめに

以上のとおり，イレッサに関する適応拡大の欠陥は明白であるにもかかわらず，被告国は，承認にあたってのイレッサの適応の設定に違法はなかったことを主張している。この被告国の主張は，後に述べるように被告国の責任のうち，適応を拡大して行った承認の違法に関連するものであるが，適応の拡大の合理性を主張する点で，製造物責任法上の欠陥にも関連するので，ここで反論する。

２ 合理的推測の主張に対して

まず，被告国は，得られた臨床試験の結果から効能，効果を合理的に推測できる場合には，これをもって適応の範囲を判断することに問題はないと主張す

る。

しかし，科学的なデータは，行われた臨床試験の範囲でしかなく，「推測」に基づく医薬品の承認は，薬事法の趣旨に反し，科学的な根拠に基づく医療（ＥＢＭ）にもとる。また，仮に効果が推測されたとしても，副作用については何一つ実証的なデータが無いということである。推測に基づいて，副作用もこの程度だろうとして適応範囲を拡大するなど到底許されない。

更に言えば，イレッサは，非小細胞肺がんに対する初の分子標的薬として申請がなされた。しかし，その作用機序から想定されていた癌腫と実際に腫瘍が縮小した癌腫とが合致しないなど，ドラッグデザインの基幹において問題点が存在していた。この点は，例えば薬事食品衛生審議会第二部会の審議でも繰り返し指摘されたことであった。また，既に指摘しているとおり，最も注意すべき間質性肺炎の副作用についても，症例報告から日本人に多発傾向が認められており，死亡例も報告されるなど高い危険性が明らかとなっていた。加えて，間質性肺炎の副作用については，リスク要因やハイリスク患者群すら分析されずに不明なままの状況であった。このような様々な問題から考えれば，臨床試験が行われていない患者範囲に対する効果やそれと安全性のバランスを推測するような基盤は全く欠如していた。

このようなことから考えても，イレッサの拡大された適応範囲における設計上の欠陥は否定し得ない。

3　市販後使用の結果を踏まえて適応を限定すればよいとする主張に対して

また，被告国は，放射線療法との併用などについて，併用した場合の安全性を逐一確認するのは不可能であり，併用を制限する根拠が得られたら対応すればよいとも主張する。

しかし，このような主張は，有用性が肯定されて初めて医薬品たり得るとの原則に反するものである。

また，原告らは全ての医薬品等との併用をすべて確認し制限することを求めているのではない。がん治療にあっては，放射線との併用は当然想定される一方で，放射線療法自体，患者に対する負荷の大きい治療であり，併用には危険性が伴う。したがって，その安全性が確認されるまでは，単剤での臨床試験しか行っていないことを明らかにし，その併用を制限すべきことを主張しているのである。

有効性や安全性の確認されていない以上，放射線併用について適応を拡大したことが，設計上の欠陥に該当することは当然のことである。

4　運用論に対して

更には，これまで日本の抗がん剤では，有効性と安全性に関する承認申請資料が提出されている範囲に適応を限定する承認は必ずしも行われていなかったという主張もある。

しかし，この主張は，被告国のこれまでの承認の運用を述べたに過ぎず，それでよいことを理由づけるものではない。

有効性と安全性が確認されない範囲に適応を拡大して販売された医薬品は，医薬品として「通常有すべき安全性」を欠くと言わざるを得ないのであるから，その結果，被害が発生したのであれば，被害救済をはかるのが製造物責任法の趣旨である（西甲Ｅ７５＝東甲Ｌ１９５）。

これまでの悪しき運用によって免責されることない。

第５　まとめ

以上のとおり，被告会社が，イレッサの販売にあたって，①　ファーストラインでの使用を制限せず，②　放射線療法との併用を制限せず，③　その他，第Ⅱ相臨床試験での症例選択，除外基準に従った症例以外への投与を制限せず，適応を拡大してイレッサを販売したことについては，設計上の欠陥が認め

られる。

第４節　指示・警告上の欠陥

第１　指示・警告上の欠陥の判断

１　指示・警告上の欠陥の意義

指示・警告上の欠陥は，その製造物の使い方や危険性についての指示，警告が不適切であったことについての欠陥である。

製造物責任法における帰責要素である「欠陥」との関係でみると，製造物の表示・警告で問題になるのは，製造物の安全性・危険性に関する情報であり，２つの種類がある。

第１は，安全性に関する情報（安全性情報）である。当該製造物の安全性が適切に伝達されねばならない。すなわち，製造業者は，表示を通して安全性を過度に強調することにより，根拠のない期待を抱いて消費者・使用者が製造物を不適正・不必要に使用する状態にしてはならないのである。

第２は，危険性に関する情報（危険性情報）である。当該製造物の危険性が十分かつ具体的に指摘されねばならない。つまり，製造業者は，警告を通して製造物に潜在する危険性を十分・具体的に教示することで，消費者・使用者自ら危険を回避して事故防止をする措置を講じることができるようにしなければならないのである。

そして，この２種類の情報提供のいずれかにおいて不十分であれば，「通常有すべき安全性を欠いている」ものとして，欠陥となる（西甲Ｅ７５＝東甲Ｌ１９５　浦川意見書）。

技術的に高度で複雑な製品が，次々に製造，販売される現代社会において，安全な使用のための情報は極めて重要であり，製品の製造・販売のために不可欠な要素である。その意味で製造物責任において指示警告上の欠陥は，極めて重要な位置をしめる。

（なお，　指示・警告上の欠陥については，広告宣伝などの表示も含めて検討する場合に，判例や論文などで，「表示上の欠陥」あるいは「表示・警告上の欠陥」と表記されることもあるが，以下では，使用方法に関する指示や危険性についての警告が主として問題になっている場合には，判例や文献からの引用の場合を除き，従前の主張における記載どおり，「指示・警告上の欠陥」と表記することとする。）

2　諸般の事情を考慮した総合的客観的な判断であること

製造物責任法２条２項は，欠陥について「当該製造物の特性，その通常予見される使用形態，その製造業者等が当該製造物を引き渡した時期その他の当該製造物に係る事情を考慮して，当該製造物が通常有すべき安全性を欠いていることをいう」と定義する。

この定義からもわかるとおり，欠陥判断は，当該製造物に関する諸般の事情を総合的に考慮した上でなされる客観的判断である。

これは指示警告上の欠陥に関する判断においても当てはまり，以下のとおり，

①　指示・警告上の欠陥の判断の対象となる表示媒体

②　欠陥判断において考慮されるべき事情の選択

にそれぞれ反映される

3　判断の対象となる表示媒体

(1)　製造業者が作成したすべての表示媒体

指示・警告上の欠陥の判断の対象となる表示媒体として，基本的なものは，当該製造物の使用方法や危険性について記載した製品への直接表示，取扱説明書（医薬品であれば添付文書），能書，包装への表示などである。

しかし，欠陥判断の対象となる表示媒体は，これに限定されるものではな

く，消費者・使用者に対して製造物の安全性・危険性に関わる情報を与えるものであれば，製造業者によって提供されるパンフレットや広告などすべての媒体が判断の対象となりうる。

消費者・使用者が，製造物を安全に使用するために必要な情報を得て，被害を回避する措置をとることができるように，製造業者に注意喚起を求めた製造物責任法の趣旨に照らせば，製造業者が提供する情報であって，消費者・使用者の製造物の使用行動に実質的に影響を与える情報であれば，その媒体を限定する理由はないからである。

いかに使用説明書の警告の内容が適切であったとしても，製品の広告宣伝やカタログ，あるいは販売員の説明が不適切であったために，使用説明書の警告の効果が減殺され，その結果，事故が発生することがある。「この製品は絶対に安全である」といったような宣伝がなされている場合には，そもそも使用者は，警告を読まなくなるおそれさえある。このような場合に，広告宣伝等を信頼した消費者が保護されない結果となることの不合理は明らかである。

製造物責任法が欠陥判断の対象とする表示媒体が，使用説明書等に限らず，広告・宣伝等を含むことは，以下のとおり，ＥＣ指令や米国の判例，わが国の判例においても確認されている。

⑵　ＥＣ指令

日本の製造物責任法に重大な影響を与えたＥＣ指令は製造物の表示を欠陥判断の重大な要素としているが（ＥＣ指令第６条１項ａ），そこで製造物の表示とは，製造物の外観，販売方法，説明書や指示，さらには広告，宣伝など，製造業者側から購入者側に提供される販売促進にかかる全ての活動ないし，事柄の総体と理解されている（西甲Ｐ１５４＝東甲Ｌ２０２　『製造物責任法の構造と特質－主としてＥＵ法との対比において」判例タイムズ８６

２号ｐ１３，西甲Ｅ７５＝東甲Ｌ１９５）。

(3) 米国の判例

米国では，「Safety-Kleen」という商品名で販売されていた洗剤から有毒ガスが発生して主婦が死亡した事件で，「Safety」という言葉が不適切であるとしてその洗剤メーカーに賠償金を支払うよう命じる判決が下されている（西甲Ｐ１５３＝東甲Ｌ２０１　「新製造物責任法大系Ⅱ　日本編」ｐ４１０～４１１）。

また，パーマネントウエーブ液の容器に「刺激なし」と記したレッテルが張られていたところ，そのパーマネントウエーブ液を使用して毛髪が変色し，その一部は脱色したという事案について，製造業者の責任を認める判決が出されている。この判決の中で次のような見解が示されている。

「製造業者があらゆる手段を通じて行う製品についての表示は最終的な消費者を目標にするものであり，消費者がそれを信頼して製品を買ったが表示のような品質を持たなかった場合に，その製造業者に請求できぬ理由は全くない。」

上記の見解は，「製造業者があらゆる手段を通じて行う製品についての表示」が欠陥判断の対象となることを示したものとして評価できる。

上記判例と同様に，カタログや雑誌広告で安全と宣伝しながら事故が発生した場合に欠陥ありと認めた米国判例は多数存在する(西甲Ｎ１＝東甲Ｊ１８「ＰＬ法と取扱説明書・カタログ・広告表現」ｐ９０～９３)。

(4) わが国の判例

わが国の裁判例でも，カタログ等による安全性情報の提供（広告宣伝）と取り扱い説明書等による危険性情報（警告）との相関関係によって，「その表示において通常有すべき安全性を欠き，製造物責任法３条にいう欠陥があ

る」としたものがある。

すなわち，国立大学附属小学校の低学年生徒が，一般のガラスよりも頑丈だが割れるときはこっぱみじんになるという特性を有する強化耐熱ガラス（コレール）製食器の割れた破片により受傷した事故につき，奈良地方裁判所は，下記のとおり判示している。

「コレールの製造業者等である被告旭らとしては，商品カタログや取扱説明書等において，コレールが陶磁器等よりも『丈夫で割れにくい』といった点を特長として，強調して記載するのであれば，併せて，それと表裏一体をなす，割れた場合の具体的態様や危険性の大きさをも記載するなどして，消費者に対し，商品購入の是非についての的確な選択をなしたり，また，コレールの破損による危険を防止するために必要な情報を積極的に提供すべきである。確かに，商品カタログは，商品を宣伝し，消費者に購入させることを目的として作成されるものであるが，消費者は商品の製造・販売業者による情報提供がなければ，製品の特性に関して十分な情報を知り得ないのが通常であることに鑑みれば，商品の製造業者等としては，当該製品の短所，危険性についての情報を提供すべき責任を免れるものではないし，まして，取扱説明書においては，短所や危険性について注意喚起が要求されるというべきである。……中略……コレールはガラス製品であり，衝撃により割れることがあるといった趣旨の記載があり，また，取扱説明書には，割れた場合に鋭利な破片となって割れることがあるという趣旨の記載もある。しかし，これらの記載は，割れる危険性のある食器についてのごく一般的な注意事項というべきものであり，被告旭らが，陶磁器等と比較した場合の割れにくさが強調して記載していることや，コレールが割れた場合の破片の形状や飛散状況から生じる危険性が他の食器に比して大きいことからすると，そのような記載がなされた程度では，消費者に対し，コレールが割れた場合の危険性について，十分な情報を提供するに足りる程度の記載がなされたとはいえな

い。」（奈良地裁平成１５年１０月８日判決。判例時報１８４０号４９頁）

本裁判例は，「商品カタログは，商品を宣伝し，消費者に購入させることを目的として作成されるものである」と指摘しているように，欠陥判断の対象が宣伝目的で作成された表示媒体であることを前提に，製造物責任法の適用を認め，安全性情報の提供（広告宣伝）と危険性情報（警告）の提供がバランスを失していたことをもって，指示・警告上の欠陥があると明確に判示したものといえる（西甲Ｅ７５＝東甲Ｌ１９５，ｐ７～９）。

４　考慮されるべき「当該製造物に関するその他の事情」

(1)　使用現場の認識

当該製造物に関する使用現場の認識も「当該製造物に関するその他の事情（製造物責任法２条２項）」として，判断の要素となる。

当該製造物についての使用現場の状況や認識如何によって，欠陥判断の対象となる表示媒体のもつ意味や，消費者・使用者の判断や使用行動に与える影響が実質的に異なってくる。

製造業者に対し，消費者・使用者が製造物を安全適正に使用するために必要な情報を提供することを求める製造物責任法の目的に照らせば，欠陥判断は，消費者・使用者が置かれた状況，当該製造物についての認識を前提に，消費者が被害を回避するのに十分な情報が提供されているのかが問われるべきなのである。

(2)　指示警告について定めた法令

製造物の安全な使用のための指示・警告について定めた法律・通達があれば，それは，指示・警告について規範を定立するものであり，これに対する違反も，欠陥の有無について重要な判断材料となる（西甲Ｅ７５＝東甲Ｌ１９５，ｐ１０）。

なお，製造物の使用について専門家が存在する場合に，専門家が当然，知っているような事項については，情報提供を要しないとする考えがある（学識ある中間者理論）。しかし，法令，通達等において，指示・警告すべき内容，形式について定めがある場合には，それに従った危険性情報の提供がなされなければ，指示・警告上の欠陥があると推定すべきである（西甲Ｅ７５＝東甲Ｌ１９５，ｐ１０ないし１１）。

第２　イレッサの危険性に対する当時の医療現場・患者の認識

１　はじめに

(1) 医療関係者・患者の認識の重要性

前記のとおり，指示・警告上の欠陥の有無を判断するに当たっては，使用現場の認識が考慮されなければならない。

これを本件において問題となっている医薬品について当てはめて言えば，当時の医療関係者や患者の認識を踏まえた実効性のある注意喚起でなければならないということであり，指示・警告上の欠陥の有無を判断する上で，医療関係者や患者の認識は重要な要素である。

(2) 薬害肝炎訴訟東京地裁判決

この点，薬害肝炎訴訟東京地裁判決（平成１９年３月２３日）は，「昭和５８年には，非Ａ非Ｂ型肝炎の重篤性について専門家の間では前記のとおりの知見が得られていたところ，産科の臨床医の間ではこのことについての十分な認識が得られていなかったのであるから，製薬会社としては，医薬品の適正な使用をはかるために，肝炎感染のリスクの持つ意味内容についても指示・警告すべき義務があったというべきであり，この点においても指示・警告義務違反がある。」（判例時報１９７５号ｐ２０９）と判示している。

この判決は，当該医薬品を使用する医療現場の医師らが客観的な知見と異

なる不十分な認識か有していない場合には，製薬企業は，それを踏まえた十分な注意喚起をしなければならないという考え方に立脚して，医療現場の認識を判断要素として，指示・警告義務違反を認めたものと言うことができ，重要である。

(3) 被告らの主張の問題点

これに対し，被告らは，添付文書の重要な副作用欄に間質性肺炎と記載しておけば，場合によっては致死的になりうる副作用として受け止められ，注意喚起として十分であった旨主張する。

しかし，後記のとおり，分子標的薬については，これまでの殺細胞性抗がん剤と異なる新たな作用機序により安全性が高いとの期待が存在しており，被告会社も，そのような期待を利用して，イレッサが非小細胞肺がんに対する画期的な分子標的薬であるとして，効果や安全性を強調する宣伝を繰り返し行っていたのであった。これらを受けた医療現場や患者の認識を踏まえて指示・警告上の欠陥について判断しなければならないのであり，抽象論に過ぎない上記被告らの主張に全く理由がないことは明らかである。

(4) 医療関係者や患者の認識を形成した諸事情

以上の点をふまえ，以下では，イレッサ販売開始当時のイレッサに対する医療関係者や患者の認識について明らかにする。

具体的には，①前提としての薬剤性間質性肺炎に対する当時の知見の状況について明らかにしたうえで，②分子標的薬について安全性が高い薬剤としての期待が広がっていたこと，③被告会社が，イレッサについてこれまでの抗がん剤とは全く異なる分子標的薬として，その効果とともに安全性を強調する広告宣伝を行っていたこと，④それらの結果として，医療関係者や患者の間に，イレッサが安全性の高い画期的な新薬であるとの認識が広がってい

たことについて，それぞれ整理して述べる。

２　薬剤の副作用としての間質性肺炎

薬剤性間質性肺炎に関する当時の知見として，抗がん剤による間質性肺炎，特にＡＩＰ／ＤＡＤ型をたどるものは予後が不良となりうるとの知見は存在していた一方で，薬剤性間質性肺炎一般については，必ずしもそのように論じられていなかった。

承認前の薬剤性間質性肺炎に関する医学文献に下記のような記載がある。

「一般には，抗癌剤，免疫抑制剤の多くはtoxic reactionが主で，薬剤の投与量と間質性肺炎の発症との間には量的関係があり，この場合の間質性肺炎は概して，予後不良である。これに対し，一般の抗生剤や金製剤などでは，allergic reactionと考えられ，薬剤の中止あるいは副腎steroid剤の投与によって治癒するものが多い」（西乙Ｈ３４の１＝東乙Ｆ１３の１「薬物による肺炎」ｐ２２６９）

「薬剤による間質性肺炎はブレオマイシンなどの抗悪性腫瘍薬によるものと，ペニシリン，ミノサイクリンなどの抗生物質，小柴胡薬，インターフェロンなど抗悪性腫瘍薬以外のものとに大別できる。抗悪性腫瘍薬によるものの予後は不良で，５０％以上の死亡率が報告されているが，それ以外は中止により改善し，重症例でもステロイド薬が奏功することが多い。但し，抗悪性腫瘍薬によるものはアレルギー機序の肉芽腫病変とされ死亡率も１０～１６％と低い」（東丙Ｆ２４＝西丙Ｈ３３，「ステロイド薬の選び方と使い方」ｐ１０７）

「今回の調査では，全治，軽快例が９割を占めた。治療の主体はステロイド療法であり，ステロイド治療群で完治例の割合が高い傾向がみられ，早期の薬剤ステロイド治療の有効性が示唆された」（西乙Ｈ３４の４＝東乙Ｆ１３の４「薬物による間質性肺炎」ｐ６１）

このように，薬剤性間質性肺炎一般の予後については必ずしも悪くないとされていたのである。

３　分子標的薬の副作用に関する情報

イレッサの承認以前から，抗がん剤開発において「分子標的薬」という概念が持ち込まれるようになっていた。これは，がん細胞増殖のメカニズムを分子レベルで検討し，標的分子に特異的に作用するというコンセプトで開発される新抗がん剤を指し，安全性の高い新薬としての期待が語られていた。

この点，イレッサの販売開始開始当時の医学文献には分子標的薬について次のような記載がある。

「この数年のあいだに，癌分子標的治療の有効性が次々と報告されるようになった。また化学療法と分子治療薬の併用により，副作用を増やさずに相乗作用が期待できるようになった。癌特異的な作用機序により毒性が軽減され，患者のＱＯＬ改善に寄与するところは大きい」（西甲Ｈ６４＝東甲Ｇ１０７「癌分子治療の臨床的応用の実際」ｐ４８３）

「全身に転移した癌は抗がん剤による癌化学療法の対象となるが，その有効率は必ずしも高くなく，がん細胞に対する選択毒性がないため，強い副作用は避けられないことが多い。近年，がん細胞の増殖メカニズムが分子や遺伝レベルで解明されるにともない無差別に殺細胞効果を示すcytotoxicな化学療法剤から，癌細胞に特異的な分子生物学，また遺伝子変化に対してピンポイントで攻撃する分子標的治療薬の開発に期待が寄せられている」（西甲Ｈ６３＝東甲Ｆ９２「２１世紀の新しい癌治療薬の開発」ｐ１３）

イレッサの販売開始当時，このような「分子標的薬」に対して，それまでの抗がん剤とは異なり，がん細胞のみを攻撃し，重篤な副作用は少ない画期的な薬剤であるという期待が高まっていたのであった。

４　イレッサの効果や安全性を強調する広告宣伝の存在

(1) はじめに

以上指摘したような状況を前提として，被告会社は，イレッサについて，非小細胞肺がんに対する画期的な「分子標的薬」であると位置づけ，早い段階から高い効果を積極的に宣伝するとともに，副作用が軽く安全性が高いことを強調するような広告宣伝を行っていた。

被告会社は，①マスコミ関係者に向けてプレスリリースを発し，②また，医療関係者に向けてもパンフレットや小冊子の発行，医学雑誌への広告記事掲載などを行うほか，③それらを超えて，医療関係者やがん患者に対する同意文書や説明文書の発行を行うとともに，ホームページを開設して，イレッサに関する情報を積極的に提供していた。これらは，被告会社が行っていたイレッサに関する広告宣伝として捉えられるものであり，その情報は相互に関連し増幅しあって，医療関係者や患者に対し，イレッサについては高い効果が期待され，安全性の高い新薬であるというイメージを強く与えた。

被告会社が行っていたイレッサに関する広告宣伝ついての詳細は，次節（第５節　広告宣伝上の欠陥）において整理して述べるが，ここでは，医療関係者や患者のイレッサに対する認識形成に寄与した要素として概要を述べる。

(2) イレッサ承認前からの被告会社による広告宣伝

被告会社は，イレッサ承認前から，イレッサが「分子標的薬であり正常細胞に影響を与えない」，「副作用が少なく，軽い」などの広告宣伝を一貫して繰り返していた。その概要は下記のとおりである。

ア　マスコミ等に向けた広告宣伝（プレスリリース）

(ｱ) 第Ｉ相臨床試験の結果についてのプレスリリース

被告会社は，第Ｉ相臨床試験，すなわち動物実験を終えた新薬を人体に対して初めて投与して安全な投与量を調査する臨床試験がおわったにすぎないにもかかわらず，イレッサの安全性とともに有効性を強調したプレスリリースを発表した(西甲Ｎ７＝東甲Ｊ５)。

被告会社は，このプレスリリースの中で，「『この克服困難な疾患において併用療法の安全性と効果に勇気づけられており，最近リクルートが完了したＺＤ１８３９のＮＳＣＬＣにおける第Ⅲ相試験の結果を心待ちにしている。われわれの試験結果が，近い将来ＮＳＣＬＣ患者によりよい治療をもたらす前奏曲となることが期待されている。』と，ニューヨークのMemorial Sloan-Kettering Cancer Centerの治験統括医師であるVincent Miller医師はコメントした。」と学者のコメントを引用して，その内容を権威づけた。

(ｲ) 第Ⅱ相臨床試験の結果についての宣伝

被告会社は，海外の第Ⅱ相臨床試験についても，有効性を強調する一方で，致死的な間質性肺炎があることについては触れず，むしろ副作用が軽いことを強調するプレスリリースを発表した（西甲Ｎ８＝東甲Ｊ１，甲Ｊ６）。

(ｳ) 承認申請直後のプレスリリース

被告会社は，イレッサの承認申請直後においても，致死的な副作用の存在については触れなかった（西甲Ｎ９＝東甲Ｊ７）。

(ｴ) 承認直後のプレスリリース

被告会社は，イレッサ承認直後のプレスリリースにおいても，イレッサの有効性を強調する一方，致死的な間質性肺炎の副作用が生じることについては触れることはなかった（西甲Ｎ３＝東甲Ｊ２）。

被告会社は，同日記者会見を開催し，加藤益弘取締役研究開発本部長が「①咳，喀痰など肺がん関連症状を早期に改善，②副作用が少ない，

③一日一錠経口投与などの特徴から…」とイレッサの特徴を説明した（「日刊薬業」西甲Ｏ３６＝東甲Ｋ３７）。

イ　医療関係者に向けた広告宣伝

被告会社は，マスコミ等に向けたプレスリリースだけではなく，医療関係者に向けても様々な媒体を用いてイレッサの効果と安全性を強調する広告宣伝を行った。その概要は下記のとおりである。

(ｱ)　「Signal Japan」

被告会社は，国立がんセンター内科部長(当時)の西條長宏医師らが巻頭言をまとめ，海外の分子標的薬に関する論文の翻訳という体裁をとった雑誌「Signal　Japan」(西甲Ｎ１０ないし１２＝甲Ｊ８ないし１０）を発行した。

(ｲ)　「的を得た話」

被告会社は，「的を得た話」(西甲Ｎ４ないし５＝東甲Ｊ３ないし４）と題するパンフレットを作成し，イレッサが「夢のような」分子標的薬の中でも特に注目されているものであると解説した。

(ｳ)　「Medical Tribune」における広告記事

被告会社は，医学雑誌「Medical Tribune」に著名な医師の対談記事の体裁で，イレッサが通常の抗がん剤と比べて副作用の少ない有望な分子標的薬であることを強調する広告記事を繰り返し掲載した(西甲Ｎ１３ないし１４＝東甲Ｊ１１ないし１２)。

(ｴ) パンフレット「非小細胞肺癌に対するＺＤ１８３９（IRESSA)の臨床成績」

被告会社は，２００２(平成１４)年５月に行われた米国臨床腫瘍学会報告の体裁をとったパンフレット「非小細胞肺癌に対するＺＤ１８３９（IRESSA)の臨床成績」(西甲Ｎ１６＝東甲Ｊ１４)を作成し，専門家ら

がイレッサについて「副作用が少ない」と報告したことを掲載した。

(ｵ) イレッサの総合製品情報概要

イレッサについては，日本製薬工業協会が医療用医薬品製品情報概要記載要領（西乙Ｄ５４＝東乙Ｈ５３）を定める「総合製品情報概要ＩＲＥＳＳＡ」（甲Ａ１７）が被告会社によって作成され，医療関係者に交付されていた。「総合製品情報概要」は，薬事法に定められた添付文書による情報提供を補完するものであって，上記記載要領により，「記載内容は，科学的根拠に基づく正確，公平かつ客観的なものとし，有効性に偏ることなく，副作用等の安全性に関する情報も十分記載されたバランスのとれた」ものとすべきことが定められていた。

ところが，イレッサの総合製品情報では，「はじめてのＥＧＦＲチロシンキナーゼ阻害剤（ＥＧＦＲ－ＴＫＩ）」，「イレッサはＥＧＦＲチロシンキナーゼを選択的に阻害します。」などと記載され，他の広告宣伝と同様に，それまでの抗がん剤とは全く異なる分子標的薬であることを強調するものであった。

他方で，「特性」欄には第Ⅱ相試験における副作用発現率等の記載があるが，間質性肺炎については，添付文書と同様に本文よりも小さい文字で重大な副作用の一つとして記載されていたにとどまり，それが致死的な副作用であるなどの記載は全くなかった。

このような内容から考えれば，イレッサの「総合製品情報概要」は，もはや記載要領に従った適切な文書などと評価することはできず，著しく有効性に偏った文書として，被告会社の広告宣伝の一環をなすものと評価しなければならない。

ウ　がん患者に向けた広告宣伝

更に，被告会社は，がん患者に対しても，様々な形でイレッサに関する

広告宣伝を行った。その概要は下記のとおりである。

(ｱ) 同意文書及び患者向け説明文書

まず，被告会社は，イレッサに関して，患者に対するインフォームドコンセントに用いられる同意文書や，患者向け説明文書「イレッサ錠２５０についてのご説明」（西・甲Ａ１０＝東甲１５）なども作成し交付していた。

これらの文書では，イレッサについて，画期的な分子標的薬であり高い効果を強調するような記載がなされていた。例えば，「イレッサはがん細胞を直接攻撃するのではなく，このＥＧＦＲの働きを止めることで，がん細胞の増殖を抑えます。したがって，正常な細胞への攻撃は少ないと考えられています。」（「外来診療録」（西丙Ｅ５０の２の１＝東丙Ｇ５１の２）中の「『薬価収載（保険適用）にまだなっていない新しいお薬の使用に関する同意書』」，「同意書」（西甲Ａ２０＝東甲Ｌ１９１）），などという記載である。

他方で，副作用に関しては十分な記載がなされておらず，イレッサに致死的な間質性肺炎が発症する危険性があることなどは全く分からないものだった。上述の「正常な細胞への攻撃は少ないと考えられています」などの記載と相まって，イレッサの安全性を誤信させる内容というべきである。

かかる文書は，イレッサの危険性に対する注意喚起として極めて不十分だったものとして，指示警告上の欠陥の要素としても論じられるべきものであるが，同時にかくも偏った情報提供は，被告会社によるイレッサの効果や安全性に対する積極的な広告宣伝の一環としても位置づけられるべきものである。

(ｲ) 患者向けホームページ

更に，被告会社は，インターネット上に患者に向けたホームページと

して，「iressa.com」（西甲Ｎ１８＝東甲Ｊ１６）と「エルねっと」（西甲Ｎ１９＝東甲Ｊ１７）を開設した。

しかも，その内容は，医師に対して患者が説明できるものも含まれていたが，緊急安全性情報が出され，厚生労働省の検討会をふまえたイレッサの危険性への対応もなされていたような時点で，なお，イレッサを「副作用の少ない負担の軽い薬」等回答するなどしており，極めて一面的なものであった。

５　被告会社の広告宣伝を受けたマスコミ報道の氾濫

上述した被告会社の広告宣伝を受け，イレッサの承認以前から，イレッサの高い効果と安全性についてのマスコミ報道が繰り返し行われていた。その状況については，具体的には次節（第５節　広告宣伝上の欠陥）において整理して述べるが，かかるイレッサの高い効果と安全性についてのマスコミ報道は，日本における承認申請の遙か前から始まり，イレッサが承認されたことにより一気に氾濫した。

イレッサの承認前及び承認後も緊急安全性情報が発出されるまでは，イレッサの間質性肺炎等の危険性について正確に報道された記事はなく，それどころか，「間質性肺炎」の副作用について触れた記事は一つも発見されなかった（西甲Ｐ１５７＝東甲Ｌ２０５）。

６　被告会社作成の同意文書の使用から認められる医療現場の認識

先に述べたとおり，被告会社は，イレッサの販売にあたって，使用患者に対するインフォームドコンセントに用いることを企図して同意文書を作成していた。その内容は，「分子標的薬」としてのイレッサと従来の抗がん剤との違いを示してイレッサの有効性を強調し，「正常な細胞への攻撃は少ないと考えられています」などと記載する一方で，間質性肺炎の副作用に関しては目立たな

い形でわずかに触れられているのみであって，病名すら記載されていないものもあった。ましてや，致命的となりうる副作用であることなど全く記載されていなかった。

そして，本件訴訟の証拠として提出されている同意書だけからも，医療現場において，医師が患者に対して，かかる被告会社作成の同意書をそのまま利用していたことが認められる。

このことは，医師を初めとする医療関係者が，イレッサの間質性肺炎を初めとする副作用の危険性については，被告会社作成の同意書のとおりと認識していたことを意味するものである。もちろん，医学的知識の乏しい患者にとっては，このような文書による医師からの説明によってイレッサの安全性について認識することとなった。

一例を挙げれば，被告側申請にかかる坪井証人自身も，患者からイレッサの使用に関する同意を取得するにあたって，かかる被告会社作成の同意書について記載を追加することなくそのまま利用していたことを指摘しておく（(西丙Ｅ５０の２の１＝東丙Ｇ５１の２)中の「『薬価収載（保険適用）にまだなっていない新しいお薬の使用に関する同意書』」）。

7　小括～イレッサの危険性に対する当時の医療現場・患者の認識

以上述べた点を整理すると下記のとおりである。

まず前提として，イレッサ販売開始の当時で考えたときに，そもそも，薬剤性間質性肺炎一般の予後については必ずしも悪くないという知見があり，具体的に判明していたイレッサの間質性肺炎の副作用について正しく情報提供がなされなければならなかった状況が存在していた。

他方，抗がん剤一般については，新たな「分子標的薬」は，これまでの抗がん剤とは全く異なるものであって安全性が高いとの期待が広がっていた。

被告会社もまた，イレッサについて，これまでの抗がん剤とは全く異なる

「分子標的薬」であると位置づけるとともに，その効果や安全性を強調する広告宣伝を行っていた。

かかる広告宣伝を受けて，イレッサの高い効果や安全性を報じるマスコミ報道が氾濫していた状況もあった。

以上のような情報構造の下，医療関係者や患者の間には，イレッサが安全性の高い画期的な新薬であるとの認識が広がってしまい，イレッサについて，致死的な間質性肺炎の発症の危険性があるということは認識されていなかったのであった。

このことは，医療現場において，医師らが，イレッサの間質性肺炎について全く注意喚起の内容となっていない被告会社作成の同意書を修正することなく，そのまま患者に対するインフォームドコンセントに使用していたこと，患者もそのような説明を受けていたことから考えても明らかなことである。

既に述べたように，イレッサに関する指示警告上の欠陥を判断するにあたっては，かかる医療現場や患者の認識が極めて重要な要素となるのである。

第３　添付文書

１　添付文書と製造物責任法

(1) 添付文書の意義と製造物責任法

添付文書は，薬事法５２条ないし５４条の定めに基づき，医薬品の製造販売業者が作成することを義務づけられた最も基本的な医薬品に関する警告・表示媒体である。

製造物責任法上の指示警告上の欠陥は，添付文書のみならず，広告宣伝なども考慮して，総合して評価すべきであることは既に述べたとおりだが，上記添付文書の特性に照らせば，添付文書において医薬品を安全に適切に使用するために必要な情報が提供されていない場合には，当然に，指示・警告上の欠陥を構成し，当該医薬品は，製造物責任法にいう「通常有すべき安全性

を欠く」商品となる。

(2) 記載内容と記載欄

添付文書の警告・表示は，医師が危険を回避する措置を講じることができるように，潜在する危険性を具体的に示した十分な注意喚起となっていなければならない（西甲Ｅ７５＝東甲Ｌ１９５，浦川意見書）。

そのためには，記載内容はもとより，記載欄についても，適切でなければ指示・警告上の欠陥となり，これらは総合的して判断される。

(3) 解釈指針

このことは,

第１に，「製造物の欠陥により人の生命，身体又は財産に係る被害が生じた場合における製造業者等の損害賠償の責任について定めることにより，被害者の保護を図る」（製造物責任法１条）という製造物責任法の趣旨,

第２に，添付文書の相互作用欄に併用禁止が記載されていながら，被害の発生拡大を防げなかったソリブジン事件の教訓を踏まえて作成された「医療用医薬品添付文書の見直し等に関する研究班（班長：清水直容）報告書」（西甲Ｆ１０＝東甲F２９），

第３に，上記研究班報告書に基づいて策定された各種厚生労働省通知（平成９年４月２５日薬発第６０６号「医療用医薬品添付文書の記載要領について」西甲Ｄ４＝東甲Ｈ５，同年同日薬案第５９号「医療用医薬品添付文書の記載要領について」西丙Ｄ１４＝東丙Ｈ１４，同年同日薬発第６０７号「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」西乙Ｄ１０＝東乙Ｈ１０）

等から導かれる。

2　イレッサの添付文書

⑴　添付文書改訂の経緯

イレッサの添付文書は，改訂を重ね，現在第１８版である（西甲Ａ２１＝東甲Ａ１８）。

警告欄の記載は，２００４（平成１６）年９月に改訂された第９版添付文書（西甲Ａ９＝東甲Ａ１０）から変更はない。

直近は，２００８（平成２０）年８月，厚生労働省医薬食品局安全対策課課長通知平成２０年８月８日の行政指導による改訂として，「その他の注意」の項に，国内で実施した１又は２レジメンの化学療法治療歴を有する進行／転移性（ⅢＢ期／Ⅳ期）又は術後再発の非小細胞肺癌患者を対象に本剤（２５０ｍｇ／日投与）とドセタキセル（６０ｍｇ／$ｍ^2$ 投与）の生存期間を比較する第Ⅲ相製造販売後臨床試験の結果，非劣性が証明されなかったことが追記され，被告会社の自主的改訂により，「その他の副作用」の項に蛋白尿の追記が行われた。

⑵　現在の添付文書

現在の添付文書の「警告」欄の記載は以下のとおりであり，添付文書の１枚目に赤い枠で囲われ，文字も赤字である。

＜警告＞

1.　本剤による治療を開始するにあたり，患者に本剤の有効性・安全性，息切れ等の副作用の初期症状，非小細胞肺癌の治療法，致命的となる症例があること等について十分に説明し，同意を得た上で投与すること。

2.　本剤の投与により急性肺障害，間質性肺炎があらわれることがあるので，胸部Ｘ線検査等を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

　また，急性肺障害や間質性肺炎が本剤の投与初期に発生し，致死的な転帰をたどる例が多いため，少なくとも投与開始後４週間は入院またはそれ

に準ずる管理の下で，間質性肺炎等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。

3. 特発性肺線維症，間質性肺炎，じん肺症，放射線肺炎，薬剤性肺炎の合併は，本剤投与中に発現した急性肺障害，間質性肺炎発症後の転帰において，死亡につながる重要な危険因子である。このため，本剤による治療を開始するにあたり，特発性肺線維症，間質性肺炎，じん肺症，放射線肺炎，薬剤性肺炎の合併の有無を確認し，これらの合併症を有する患者に使用する場合には特に注意すること。（「慎重投与」の項参照）
4. 急性肺障害，間質性肺炎による致死的な転帰をたどる例は全身状態の良悪にかかわらず報告されているが，特に全身状態の悪い患者ほど，その発現率及び死亡率が上昇する傾向がある。本剤の投与に際しては患者の状態を慎重に観察するなど，十分に注意すること。（「慎重投与」の項参照）
5. 本剤は，肺癌化学療法に十分な経験をもつ医師が使用するとともに，投与に際しては緊急時に十分に措置できる医療機関で行うこと。（「慎重投与」，「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）

また，「重要な基本的注意」欄の冒頭，（１）に日本肺癌学会の「本剤を投与する際は，ゲフィチニブ使用に関するガイドライン」等の最新の情報を参考に行うこと」と記載され，同ガイドラインによって，放射線療法との併用等，承認の根拠となった第Ⅱ相試験の適応基準に該当しない者への投与が禁止されている。

(3) 初版の添付文書

これに対し，初版の添付文書（西甲Ａ１＝東甲Ａ２）には，そもそも「警告」欄がない。

また，間質性肺炎に関する記載は，１枚目裏の「重大な副作用」欄の４番

目に，下痢や肝機能障害に劣後して，「間質性肺炎（頻度不明）：間質性肺炎があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常がみとめられた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと」と記載されているのみであり，死亡例が認められたことも，発症する間質性肺炎が致死的であることも明記されていない。

3　添付文書に記載すべき内容とその根拠

(1) 添付文書に記載すべき内容

イレッサの添付文書が，製造物責任法上の指示・警告義務を果たしたものとなるためには，致死的な間質性肺炎発症の危険性と回避措置についての情報が必要であり，具体的には以下の内容が添付文書に記載されていることが必要である。

① 「致死的」間質性肺炎が発生することについての具体的な注意喚起

② 間質性肺炎の初期症状，早期診断に必要な検査，対処方法についての注意喚起

③ 特発性肺線維症，間質肺炎等が死亡のリスクを高めることについての注意喚起

④ 有効性・安全性についての十分な説明と同意を求めることについての注意喚起（有効性については，延命効果の証明がないことを含む）

⑤ 使用可能な医療従事者，医療施設の限定

⑥ 一定期間の入院もしくはこれに準じる管理の必要

⑦ 他の抗がん剤，放射線療法との併用禁止についての注意喚起

⑧ 臨床試験の除外基準に該当する症例に対する投与禁止についての注意喚起

⑵　添付文書に記載すべき根拠

前記のとおり，現在，①乃至⑥は，添付文書の警告欄に記載され，⑦及び⑧は重要な基本的注意欄の冒頭に記載されたガイドラインの内容に含まれている。

そもそも添付文書は，医薬品を安全かつ適切に使用するために，薬事法上作成が義務づけられた文書であり，前記のとおり，各種通知が発せられているのであるから，初版以降に被告会社が厚生労働省の指導により追加した記載内容とその記載欄の選択は，イレッサを適切かつ安全に使用するうえで，必要であると被告らが認めるところであると言え，とりわけ警告欄や重要な基本的注意事項欄に記載された各内容については，イレッサの安全適切な使用に不可欠で重要な内容であることは争う余地がない。

さらに，各記載内容について根拠を示せば，以下のとおりとなる。

ア　「致死的」な間質性肺炎の発症

「致死的」であることを明記して行う間質性肺炎の発症の警告は，添付文書に記載すべき事項の中核をなす事項である。

第１章記載のとおり，承認前に致死的間質性肺炎の症例が集積されていた以上，そのことを具体的に警告することは，イレッサを安全適切に使用するうえで不可欠である。

前述のとおり，抗がん剤の副作用としての間質性肺炎，特にＡＩＰ／ＤＡＤ型をたどるものは，予後が不良となりうるとの知見は存在していたが，薬剤性間質性肺炎一般については，必ずしもそのように論じられておらず，加えて，分子標的薬は従来の抗がん剤と作用機序が異なるから副作用が少ないのではないかという期待感があったのであるから，単に間質性肺炎が発症することがあると記載するだけではなく，その間質性肺炎が「致死的」であることを明記するか，間質性肺炎による死亡例があったこ

とを記載しなければ，承認前に致死的な間質性肺炎が発症していたことは伝わらず，適切な注意喚起とはなり得なかった（西乙Ｅ２４＝東工藤証人反対尋問調書ｐ９８）。

医療現場は，一般論ではなく，当該医薬品に関する具体的情報を求めているのであり，「致死的」であることが明記されているか否かは，注意喚起の程度に大きく影響する（西甲Ｅ４１＝東福島証人主尋問調書ｐ４０）。

この点について，第１回ゲフィチニブ安全性検討会議事（西丙Ｋ１の２＝東Ｅ４の２，ｐ１８）において，池田副座長は，「このイレッサ錠の説明という企業が１０月に作った小冊子にも，死亡例があるということが書いてないんですよね。こういう重篤な副作用が報告されていますということは書いてあるんですけど，死亡に至る例があったという事実を書いてないというのは，企業としてもきちっとしたインフォームドコンセントという面では大事なのではないか。情報提供という面では必要じゃないかと思うので，企業はどうしても軽目軽目に書くので，重大な副作用というところでカバーしてるんだということを恐らく意図しているんだと思うんですけれども，やはり死亡例が出てるということを情報提供として書くのが必要だろうと思います。」と述べている。

添付文書の相互作用欄に併用禁止が記載されていながら，被害の発生拡大を防げなかったソリブジン事件の教訓を踏まえて作成された「医療用医薬品添付文書の見直し等に関する研究班（班長：清水直容）報告書」（西甲Ｆ１０＝東甲F２９）においても，「添付文書の基本的性格についての確認」の項において，「医師が知りたい情報を結果の重大性やその予見を含めて正しく評価」できることが重要であるとし，「医療現場を踏まえ，そこで必要とされる臨床的な情報を主体として記載する。」「使用上の注意の記載については具体的かつ詳細な記載を望む意見が多く」等と記載され

ている。「致死的」であることを明記しなければ，「医師が知りたい情報を結果の重大性やその予見を含めて正しく評価」できるような情報を提供したことにはならないのである。

この点，非小細胞肺癌の標準的化学療法でプラチナ製剤と併用して使用される第三世代の抗がん剤ドセタキセル，パクリタキセル，ビノレルビン，ゲムシタピン，イリノテカンをみると，承認前に死亡症例が出たものは，すべて初版から「死亡例が認められている」あるいは「死亡例が報告されている」という表現で明記され（西甲Ｐ１４４の１乃至５＝東甲Ｌ１８５の１乃至５），イレッサ承認の直前に非小細胞肺がんを適応として承認されたアムルビシンも同じである（西甲Ｐ３４＝甲Ｌ３０）など，その多くは骨髄抑制等による死亡例の報告を警告している。骨髄抑制は抗がん剤の典型的な副作用であり，適切に対処しなければ死亡するリスクがあることは知られているはずであるが，にもかかわらず警告欄に「死亡例が認められている」旨が記載されているのは，医療現場が求めているのは，一般論ではなく，当該医薬品についての具体的な情報であり，承認前に致死的な症例があった場合には，「致死的」であることが分かるように，明記して告知しなければ，医療現場に対する注意喚起としては不十分だからである。

まして，イレッサについては，既に述べたとおり，被告会社の承認前からの広告宣伝等により，医療現場には，副作用の少ない抗がん剤という認識が浸透していたのであるから，間質性肺炎が「致死的」であることが明記されなければ，到底十分な注意喚起とはならなかったのである（西乙Ｅ２４＝東工藤証人反対尋問調書ｐ１０１，１０４）。

イ　間質性肺炎の初期症状，早期診断に必要な検査，対処方法

薬発６０７号の記載要領は，「重大な副作用」の記載について，「③

副作用の発現機序，発生までの期間，具体的防止策，処置方法等が判明にしている場合には，必要に応じて（　）書きすること」「④　初期症状（臨床検査値の異常を含む）があり，その症状が認められた時点で投与を中止する等の処置をとることにより症状の進展を防止できることが判明している場合には，その初期症状を（　）書きすること」と記載している。

現在は，警告欄に「本剤の投与により急性肺障害，間質性肺炎があらわれることがあるので，胸部X線検査等を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと」と記載されている。また，警告欄では「重要な基本的注意」欄等を参照すべきことが指摘されており，「重要な基本的注意」欄(1)項で，具体的な検査・処置方法などが指示され，(2)項では，投与にあたって患者に対して副作用を十分に説明し，臨床症状が発現した場合には速やかに受診するよう患者を指導することなどが指示されている。

これらの内容については，当然に初版から記載されるべき内容であった。

消費者保護のために制定された製造物責任法は，被害発生の告知とその回避措置についての情報提供を求めているというべきであることは既に述べたとおりであり，初期症状，早期診断に必要な検査，対処方法についての注意喚起は医薬品の安全な使用に不可欠な情報である。とりわけ，間質性肺炎は早期診断と迅速な治療が予後を左右する。この点，イレッサは，経口薬で，通院治療が可能とされていたから，医療機関における早期診断と投薬中止，ステロイドの投与等の迅速な初期治療は，患者自身がまず間質性肺炎の初期症状を理解し，初期症状が出たらすみやかに医療機関を受診することによって初めて実現が可能となる。したがって，患者指導まで含めた注意喚起が必要なのである。

ウ　特発性肺線維症，間質肺炎等が死亡リスクを高めること

特発性肺線維症，間質性肺炎等の既往症が間質性肺炎による死亡のリスクを高めることは予測できることである。

非小細胞肺癌の標準的治療薬であるドセタキセル，パクリタキセル，ビノレルビン，ゲムシタピン，イリノテカンでは，すべてこれらの既往症は，禁忌か慎重投与とされ，すべてが初版からの記載となっている（但し，パクリタキセルは購入追加時の初版，西甲Ｐ１４４の１乃至５＝東甲Ｌ１８５の１乃至５）。また，非小細胞肺癌を適応とするアムルビシンについても，同様である（西甲Ｐ３４＝東甲Ｌ３０）。

イレッサについても審査報告書（３）において肺線維症の特別調査が追加されている。また，既存の間質性肺炎の増悪死亡例の可能性が指摘できる症例がある（丙Ｂ３－１１５の症例）。

エ　有効性・安全性についての十分な説明と同意

イレッサは，そもそも世界初の承認であり，その作用機序についても解明されておらず，第Ⅱ相試験に基づく承認であって抗がん剤の真のエンドポイントである延命効果の証明もなされていない一方，前記のとおり，承認前の段階で，致死的な間質性肺炎の発症が認められていた。それにもかかわらず，医療現場には副作用の少ない抗がん剤という認識が広まっており，患者もさまざまな媒体を通じて，イレッサについて過剰な期待を抱いている現状にあったのであるから，有効性・安全性についての十分な説明と同意は欠かせない状況にあった。

したがって，この点について特別の注意喚起が必要であったことは疑いがなく，また，これらの注意喚起は，承認時においても当然のことながら可能であった。

オ　使用可能な医療従事者，医療施設の限定，一定期間の入院，これに準じる管理

これらも前記（エ）と同様の理由，及び間質性肺炎は早期の適切な対処が不可欠であることに照らして，初版から記載すべき事項である。

これに対し，イレッサの承認当時，抗がん剤の専門医制度はなかったという弁解は成り立たない。

現在の添付文書同様「肺癌化学療法に十分な経験をもつ医師が使用する」等と記載する方法がある。

現に，非小細胞肺癌の標準的治療薬であるドセタキセル，パクリタキセル，ビノレルビン，ゲムシタビン，イリノテカンすべてについて，初版（新様式）から，添付文書（西甲Ｐ１４４の１乃至５＝東甲Ｌ１８５の１乃至５）の警告欄に同様の記載があり，アムルビシン（西甲Ｐ３４＝東甲Ｌ３０）についても同じである。他国での実使用経験があるこれらの抗がん剤について初版から医療従事者限定を警告しながら，作用機序も解明されていない世界初の承認薬であるイレッサについて，これを不要とする理由はない。

カ　他の抗がん剤，放射線療法との併用禁止

イレッサの承認審査のために被告会社から提出された資料は，あくまで単剤の使用に関するものであり，他の抗がん剤や放射線療法との併用に関する有効性や安全性は検討されていない。Ⅱ相試験の腫瘍縮小効果さえ確認されていない併用使用で，致死的な間質性肺炎が発症する危険は回避しなければならないから，この点についての注意喚起が必要である。

日本肺癌学会のゲフィチニブ使用ガイドライン（西甲Ｅ３５＝東甲Ｌ５１，西甲Ｅ１６＝東甲Ｌ６）も他の抗がん剤や放射線療法との併用を原則として禁止している。同ガイドラインは，ＩＮＴＡＣＴ試験で延命効果が

認められなかったこと等を根拠にしているが，ＩＮＴＡＣＴ試験の結果を待つまでもなく，そもそもイレッサの申請は単剤における有効性の検証であり，併用については，延命効果はおろか腫瘍縮小効果についても何ら承認審査において検証されていないのであるから，承認時から添付文書による注意を喚起すべきだったのであったのである。

キ　第Ⅱ相臨床試験の除外基準に該当する症例に対する投与禁止

承認の根拠となった第Ⅱ相試験の除外基準に該当するその他の症例については，現在は，前記ガイドラインが「未知の領域への試験的投与」，「安全性の検討が行われていない」と指摘して規制している。

しかし，第Ⅱ相臨床試験の除外基準に該当に対する症例について，承認審査の段階で何ら有効性と安全性の検討が行われていないことは，承認前から当然に分かっていたことなのであるから，これは初版の添付文書から記載して注意喚起をすべきだったのである。

４　記載すべき欄とその根拠

(1)　記載すべきは警告欄である

添付文書の記載が実質的に十分な注意喚起となるためには，記載内容だけでなく，記載欄も重要であり，少なくとも前記アからオは，添付文書冒頭の「警告」欄にその基本的な内容が記載されることが必要である（西甲Ｅ４１＝東福島証人主尋問調書ｐ４０，西甲Ｅ４０＝東別府証人反対尋問調書ｐ５６）。

(2)　警告欄に記載すべき根拠

ア　製造物責任法の趣旨

警告欄に記載すべきである理由は，第１に，製造物責任法の趣旨であ

る。同法が求めるのは，回避しようとする危険性の程度に応じた実効性のある注意喚起であると解されるところ，イレッサで問題となっているのは，間質性肺炎による死亡という最も重大な被害を回避するための注意喚起である。したがって，その実を挙げるには，添付文書中の最も注意を引く警告欄への記載が求められるのである。

イ　添付文書の記載要領・様式改訂の経過と警告欄

第２の根拠は，添付文書の記載要領と様式改訂の経過である。

「警告欄」は，薬発第１５３号（昭和５１年２月２０日）の「医療用医薬品の使用上の注意記載要領」（西項Ｄ１１＝東甲Ｈ１２）の中で初めて定められたものである。それまでは使用上の注意は箇条書きであったが，情報量が多くなるにつれて分かりにくいという指摘がなされ，「使用上の注意」を項目だてすることになり「警告」という項目が設けられた。その後，薬発第３８５号（昭和５８年５月１８日）の「医療用医薬品添付文書の記載要領」（西甲Ｄ１２＝東甲Ｈ１３）で，「使用上の注意」から「警告欄」を切り分けて，１項目として独立させ，さらに，ソリブジン事件の教訓から，平成９年４月２５日薬発第６０６号「医療用医薬品添付文書の記載要領」（西甲Ｄ４＝東甲Ｈ５），薬案５９号（西丙Ｄ１４＝東丙Ｈ１４）によって，添付文書の本文の冒頭に，項目名を含めて８ポイント以上の赤字で記載し，赤枠で囲むこととされたのである。

特に，ソリブジン事件では，添付文書の「相互作用」欄に「ＦＵ系抗ガン剤との併用を避けること」との記載がありながら，併用により多くの被害が発生し，単に記載があるだけでは不十分であることを痛感させ，１９９７（平成９）年６月９日参議院厚生委員会（西甲Ｐ４７＝東甲Ｌ６９，ｐ７～８）においてもこのことが指摘された。

旧厚生省も，「ソリブジンの添付文書については，『使用上の注意』の

相互作用の欄に『ＦＵ系抗ガン剤との併用を避けること』との記載はあったが，医療現場におけるとらえ方の違いにより，危険性の認識の程度に差が生じていたものと考えられる。このような現状を改善するために，『使用上の注意』を含めた添付文書全般について，記載，表現のあり方等について検討する。」とする報告書をまとめ（西甲Ｆ９＝東甲Ｆ２８），同年１０月に「医療用医薬品添付文書の見直し等に関する研究班」を組織し，同研究班の報告書（西甲Ｆ１０＝東甲Ｆ２９）に基づいて記載要領の全面的改訂を行った（西甲Ｌ３９＝東別府証人主尋問調書ｐ５３）。

これらの添付文書の様式改訂の経過は，十分な注意喚起となるためには，記載内容のみならず，記載位置や記載形式も重要な要素であることを端的に示している。

問われているのは，注意喚起の実を挙げているのかという点なのであり，致死的な副作用については，医療現場における医師や薬剤師の多忙な実情を踏まえ，添付文書中の最も目を引く冒頭部分に，赤枠で囲んで赤字で記載されていなければならないというのが，悲惨な薬害を踏まえた到達点なのである（西甲Ｌ３９＝東別府主尋問調書ｐ５７）。

ウ　薬発第６０７号「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」の適用

第３の根拠は，薬発６０７号「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」（西乙Ｄ１０＝東乙Ｈ１０）である。

警告欄に記載すべき内容については，薬発第６０７号第３項「記載要領」１「警告」（１）が定めている。

記載要領では，警告欄について，「致死的又は極めて重篤かつ非可逆的な副作用が発現する場合，又は副作用が発現する結果極めて重大な事故につながる可能性があって，特に注意を喚起する必要がある場合に記載する

こと」とし，以下の３つの場合に，警告欄に記載すべきとしている。

「①　致死的な副作用が発現する場合

②　極めて重篤かつ非可逆的な副作用が発現する場合

③　副作用が発現する結果極めて重大な事故につながる可能性があって，特に注意を喚起する必要がある場合」

第１章記載のとおり，承認前に死亡例が報告され，致死的な間質性肺炎の症例が集積されていたことに照らせば，イレッサの副作用である間質性肺炎が上記の警告欄に記載すべき場合に該当することを争う余地はない。

エ　当時の医療現場の認識

加えて，前記のとおり，警告欄に記載しない限り，注意喚起の実を挙げることはできないという当時の医療現場の認識があった。

繰り返し述べてきたように，抗がん剤の副作用としての間質性肺炎，特にＡＩＰ／ＤＡＤ型をたどるものについては予後が不良となりうるとの知見は存在していたが，薬剤性間質性肺炎一般については，予後は悪くないと記載する文献も存在し，個別の薬剤によっても重篤度は異なっていた。加えて，作用機序が従来の抗がん剤と異なる分子標的薬は副作用が少ないのではないかという期待感があり，この期待感を煽るように被告会社は，イレッサについて，一般のマスコミまで巻き込んで，副作用が少ないことを強調する広範な宣伝を行った。

その結果，現場の医師の間には，骨髄抑制が少ないという認識だけが広がり，イレッサによって引きおこされる間質性肺炎が「致死的」であることはおろか，間質性肺炎が引きおこされること自体についてすら，警戒感はないに等しい状況にあった。

この医療現場の認識は，審査報告書から読み取れる審査センターの認識とは乖離していた。後述するように，審査段階において，審査センター

は，間質性肺炎について被告会社に対し照会を行い，審査報告書においても独立した特記項目を設けて検討し（審査報告書において個別の副作用を特記して検討しているのは，角膜への影響と，間質性肺炎の２つのみである），さらに，添付文書で注意喚起すべしと結論づけるなど，少なからぬ関心を払っていたが，これは医療現場のイレッサの間質性肺炎に対する認識とは大きく隔たっていた。

したがって，「警告欄」において，致死的間質性肺炎発症の危険性とその回避措置について明記しなければ，注意喚起の実を挙げることは到底できず，イレッサが製造物責任法上「通常有すべき安全性」を備えた商品とはなりえなかったのである。

(3) 重要な基本的注意欄，重大な副作用欄への記載

なお，日本人を対象とした国内臨床試験で致死的な間質性肺炎の発症があったという具体的情報，日本人ＥＡＰ症例における致死的な間質性肺炎の発症等について，具体的数字を示した情報も重要であり，これらの具体的な情報は警告欄での致死的症例発症についての警告とは別に，「重要な基本的注意事項」「重大な副作用」欄において，具体的に記載される必要がある。

薬発６０７号の記載要領（西乙Ｄ１０＝東乙Ｈ１０）は，重大な副作用の記載に当たって，「発現頻度は，できる限り具体的な数値を記載すること」と明記している。

また，同記載要領は発現頻度の明記と同列に列挙して，海外でのみ知られている副作用や類薬で知られている重大な副作用についての記載も求めていることは既に述べたとおりである。

医療現場には，できるだけ具体的に，幅広く情報を伝えよというのが，改訂された薬発６０７号の記載要領の基本的要請なのである（西甲Ｌ３９＝東別府証人主尋問調書ｐ５３～５６）。

特に，イレッサが世界初の作用機序も解明されていない新薬であり，未知の要素が多く情報量が乏しいことに鑑みれば，承認用量外やＥＡＰにおける間質性肺炎発症率を具体的に医療現場に知らせることの意義は極めて大きいというべきであった。

また，第２章に前記のとおり，国内臨床試験における間質性肺炎の発症は３例で，いずれも極めて重篤な症例で死亡との関連性を否定できない症例を含んでいたが，その分母は１３３であり，これを頻度にすれば２．３％である。わずか１３３の分母で致死的な症例が３例発症することは，より大きな母集団ではさらに高率で発症する可能性があることを示しており，深刻に受け止めるべきであった（「３倍の法則」西甲Ｆ５３＝東甲Ｇ１０１，西平山証人反対尋問調書＝東甲Ｌ１９８p８４）。

ＥＡＰについても，日本人についてみれば，使用患者数２９６例（西甲０８＝東甲Ｋ５３，西甲０５７＝被害甲Ｋ５５）に対して，発症は２例（乙Ｂ１３の１，乙Ｂ１４の1)，うち死亡は１例（乙Ｂ４の１）であるから，頻度にすれば発症率０．７％，死亡率０．３％となり，後述するように緊急安全性情報発出時の頻度より遙かに高い。また，ＥＡＰの副作用報告率が臨床試験のわずか７分の１程度に過ぎない（西乙Ｅ２４＝東工藤証人反対尋問調書ｐ９０乃至ｐ９２）ことなどを考慮に入れれば，頻度としても十分に注意すべきものであった。

したがって，いずれにしても，何ら頻度を記載していないイレッサの添付文書は「重大な副作用」欄の記載としても，記載要領に反し，実質的な注意喚起という点で不十分である。

5　被告主張に対する反論

以上のとおり，イレッサについては，製造物責任法上の欠陥がある。

これに対し，被告らは，初版添付文書（西甲Ａ１＝東甲Ａ２）２頁目（１枚目

の裏）の「４　使用上の注意」の「（１）重大な副作用」欄の４番目に「間質性肺炎（頻度不明）：間質性肺炎があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常がみとめられた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと」と記載していたことで足り，指示・警告上の欠陥はないと主張する。

この主張は，記載内容について「致死的」であることの明記等は不要とする主張と，記載欄について「警告」欄であることは不要とする主張の双方を含むので，以下，分けて論じることとする。

(1) 警告欄記載は不要とする主張に対する反論

ア　薬発第６０７号「医薬品の使用上の注意の記載要領について」の適用範囲

被告らが警告欄への記載は不要とする根拠は，大きく２点に収斂される。

その一つは，抗がん剤については副作用で死亡することは稀でなく，同通知を形式的に適用していたのでは「警告だらけ」になるから，薬発第６０７号通知は，抗がん剤には適用されないとする考え方である。

しかし，これは，以下の理由で誤りである。

(ｱ) 第１に，抗がん剤は希な疾病を治療する特殊な医薬品などではない。

したがって，薬発６０７号通知は当然に抗がん剤も視野に入れたうえで策定されている。仮に抗がん剤について同通知の適用を除外するのであれば，その旨の特記がされるはずであるがそのような特記はない。

(ｲ) 第２に，抗がん剤であろうが，なかろうが，生命を脅かすような副作用や致死的な副作用は，可能な限り注意を喚起して回避するべく手を尽くすことが求められている。致死的な症例が発症することが予見されるときに，敢えて警告欄にそのことを明記しないでよいという理由はない。

(ｳ) 第３に，現に，多くの抗がん剤が警告欄を有しており，このことによって何の不都合も生じていない。

　たとえば，非小細胞肺癌の標準的化学療法でシスプラチンと併用して使用される第三世代の抗がん剤ドセタキセル，パクリタキセル，ビノレルビン，ゲムシタピン，イリノテカンをみると，これらは，すべて初版から警告欄を有し，警告欄では「死亡例が認められている（報告されている）」ことが明記されており（西甲P１４４の１乃至５＝東甲Ｌ１８５の１乃至5），また，アムルビシンにおいても同様である。

これらの添付文書から読み取れるのは，抗がん剤であろうとも，死亡例が発症したら警告欄に記載するという基本的な姿勢である。

非小細胞肺癌を適応とする抗がん剤でありながら，警告欄そのものがないイレッサの添付文書がむしろ特殊であるというべきであり，警告欄のないイレッサの添付文書は，イレッサについては，承認前に死亡例や致死的な転帰をたどった症例の報告はなかったという誤解と，イレッサは，被告会社の宣伝のとおり，「副作用の少ない」「夢のような新薬」なのだという誤った認識を医療現場に与える恐れすらあったというべきである。

(ｴ) 第４に，頻度は関係がない。

このことは，２００３（平成１５）年１０月の緊急安全性情報の発出によって，裏付けられている。同緊急安全性情報は，推定使用患者数約７０００人としたうえで，間質性肺炎発症が２６名，うち死亡者１３名であるとして発出され（西甲Ａ１３＝東甲Ａ１），これに基づいてイレッサの添付文書に初めて警告欄が設けられた。このときの間質性肺炎の発症頻度は，０．４％，死亡の頻度は０．２％である。前記のとおり，イレッサの国内臨床試験における致死的な間質性肺炎発症率は２．３％であるから，遙かに多い。

また，初版において警告欄が設けられている非小細胞肺癌の標準治療薬においても，死亡例が出れば警告欄を設けるという姿勢がとられている。

イレッサの場合も，日本人を含めた死亡例が報告されていたことは既に述べたとおりである。

(ｵ) なお，念のために付言すれば，「特に注意を喚起する必要がある場合」を全体にかかると解釈し，抗がん剤の場合は副作用で死亡することは希でないから，承認前の間質性肺炎の発症状況に関する情報では，「特に注意を喚起する場合」に該当しないとするのであれば，それは明らかな日本語の読み違いである。

薬発第６０７号通知は，その句読点の位置と「場合」の位置をみれば，「場合」という言葉で適応対象を分けていることは，日本語の読み方として明らかだからである。

もっとも，イレッサによって致死的な間質性肺炎が発症することは，前記のとおり，「特に注意を喚起すべき場合」に該当する。

イ　重症度分類と重大な副作用欄との関係

被告らが警告欄の記載を不要とするもう一つの根拠は，重症度分類と重大な副作用欄の関係である。

製薬業界の自主基準である平成６年１１月２１日付製薬協１４４５「医療用医薬品添付文書『使用上の注意』記載内容の改訂について」（西乙Ｄ５０＝東乙Ｈ４９）において，重大な副作用欄は，重篤度分類グレード３を参考に記載すべきものとされ，重度度分類グレード３は，「患者の体質や発現時の状態等によっては，死亡又は，日常生活に支障をきたす程度の永続的な機能不全に陥るおそれのあるもの」とされていたから，前記イレッサの添付文書の記載は，患者の体質や発現時の状態等によっては，死亡

に陥るおそれのある間質性肺炎が現れることを踏まえてイレッサの投与を決定すべきことを告知したことになるとも主張するのである。

しかし，これは，重大な副作用欄と警告欄の関係の理解を根本的理解に誤るものである。

まず，重篤度分類は，２項に記載のとおり「副作用の重篤度を判断する際の具体的で簡便な目安となるように作成された」大まかな目安であり，臨床検査値，症状等によって以下のとおりグレードを分けている。

「グレード１　軽微な副作用と考えられるもの

グレード２　重篤な副作用ではないが，軽微な副作用でないもの

グレード３　重篤な副作用と考えられるもの。すなわち，患者の体質や発現時の状態等によっては，死亡又は，日常生活に支障をきたす程度の永続的な機能不全に陥るおそれのあるもの。」

上記のとおり，グレードは３つしかなく，グレード３の幅は極めて広く，薬剤性間質性肺炎一般については予後に幅があるが，診断名が「間質性肺炎」とあるものは，一律に，グレード３に分類することとされている。

この分類は，平成４年に作成されたが，製薬工業協会は，平成６年の自主基準策定に当たり，添付文書の「使用上の注意」に関連づけたのである。

しかし，同自主基準が述べているのは，あくまで「（1）重大な副作用

本項に該当する副作用は，重篤度分類グレード３の参考に副作用名を記載する」ということにすぎない。つまり，間質性肺炎は，一律にグレード３であるから，少なくとも重大な副作用に該当するということだけなのである。

これに対し，薬発６０７号の記載要領は，平成９年に策定されたものであり，それまでの記載要領を全面的に改訂し，「警告」について，「致死

的又は極めて重篤かつ非可逆的な副作用が発現する場合，又は副作用が発現する結果極めて重大な事故につながる可能性があって，特に注意を喚起する必要がある場合に記載すること」としたのである。

この警告要件に該当する副作用は，当然のことながらグレード３の要件を満たす。したがって，この記載要領は，グレード３に分類される副作用中に，重大な副作用欄に記載するのでは，注意喚起として不十分な場合があるという認識のもとに改訂され，警告欄に記載すべき場合として前記の記載要件を設定したものということになる。

このことは，以下のように記載した，薬発６０７号の記載要領冒頭第１項「使用上の注意の原則」の３項からも導かれる。

「記載順序は，原則として『記載項目及び記載順序』に掲げるものに従うほか，次の要領によること。

① 内容からみて重要と考えられる事項については記載順序として前の方に配列すること。

② 『効能又は効果』又は『用法及び用量』によって注意事項や副作用が著しく異なる場合は分けて記載すること。

原則として，記載内容が二項目以上にわたる重複記載は避けること。

なお，重大な副作用又は事故を防止するために複数の項目に注意事項を記載する場合には，『警告』，『禁忌』，『慎重投与』あるいは『重要な基本的注意』の項目には簡潔な記載の後に『○○の項参照」等と記載した上，対応する項目に具体的な内容を記載して差し支えないこと。」

この記載は，同一の事項が複数の記載項目に重複することがあるが，重大な事故を防止するため，警告欄の要件に該当するものは，添付文書冒頭の目立つ警告欄に記載したうえで，「参照」等を用いて関連づけ，重大な

副作用欄等で具体的情報を付加して二重三重に注意喚起する必要があるということを端的に示したものである。

したがって，重大な副作用欄が重篤度分類のグレード３に該当することをもって，致死的な間質性肺炎について，警告欄記載が不要とする根拠とすることはできない。

(2) 「致死的」であることの明記は不要とする主張への反論

イレッサの初版の添付文書における間質性肺炎に関する記載は，「間質性肺炎（頻度不明）：間質性肺炎があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常がみとめられた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと」というだけであり，「死亡」「致死的」といった記載は一切なく，承認前の段階で致死的な症例が発症していることを具体的に示す記述もない（西甲Ａ１＝東甲Ａ２）。

しかし，被告らはこれで十分であると主張するので，その根拠と思われる点につて，順次反論する。

ア　重大な副作用欄への記載と重篤度分類

まず，被告らは，間質性肺炎は死亡のリスクがある疾患であり，重大な副作用欄は重篤度分類のグレード３に該当するから，「致死的」と明記していなくとも，死亡のリスクを告知したことになるとするが，これは誤りである。

既に述べたように，間質性肺炎は，実際に発症した症例が致死的な転機を辿ったか否かにかかわらず，すべて重篤度分類ではグレード３とされ，少なくとも重大な副作用に該当することになるのであるから，重大な副作用欄に記載しただけでは，イレッサについて，承認前の段階で発症した間質性肺炎が現に致死的な転機をたどったことを示したことにはならない。

薬発６０７号の記載要領（西乙Ｄ１０＝東乙Ｈ１０）は，「重体な副作用」の記載に関して，「発現頻度は，出来る限り具体的な数値を記載すること。副詞によって頻度を表す場合には，『まれに（〇・一％未満）』，『ときに（五％以下）』等，数値の目安を併記するよう努めること。」と記載している。これは，承認前の副作用の発生状況については具体的に知らせることが，実のある注意喚起には重要であるという考え方を示している。致死的であったかどうかは，頻度以上に重要な情報であることは明らかである。

現在のイレッサの添付文書では，前記のとおり，「警告」欄に記載されていながら，なおも，「致命的となる症例があること」「致死的な転帰をたどる」等と複数回にわたり，死亡に至ることが明記されている。これはその必要性があるからこそ記載されているのである。

イ　承認前の致死的症例

次に被告らは，承認前にはイレッサの関質性肺炎による死亡例はなかったと主張するがこれも誤りである。

承認前にイレッサの間質性肺炎による副作用死亡例が集積されていたことは，第２章２節第５で詳述したとおりだからである。要点のみ記載すれば以下のとおりとなる。

(ｱ) 国内臨床試験で，審査センターがイレッサの間質性肺炎であると認定した日本人３例は，うち２例（乙Ｂ１２の３，乙Ｂ１２の５）が，少なくとも主治医が「生命を脅かす」と判断した症例であり，死亡との因果関係を否定することはできない症例であった（西甲Ｅ４１＝東福島主尋問調書ｐ８～９。なお，「生命を脅かす」の定義は，「その事象が行った際に患者が死の危険にさらされていたという意味であり，その事象がもっと重症なものであったら死に至っていたかもしれないという仮定的

な意味ではない」〔西丙Ｄ３＝東丙Ｈ３ｐ１９３３厚生労働省通知〕とされている）。

(ｲ) 上記国内臨床試験３例以外に，被告国がイレッサによる間質性肺炎であると認めた症例が７例ある。つまり，審査報告書（１）に「２００２（平成１４）年４月時点で海外の４症例においても，間質性肺炎が報告されている」と記載した４例（乙Ｂ１３の１～４），及び本件訴訟の被告国準備書面において「審査報告書（１）の作成から承認までに報告された間質性肺炎として評価することが適当と判断される３例」と記載されている３例（乙Ｂ１４の１～３）である。

この７例のうち，担当医が副作用死亡例として報告し，西日本訴訟において，福岡証人，平山証人も副作用死亡例であるとした３例（乙Ｂ１３の２，乙Ｂ１３の４，乙Ｂ１４の１），当初主治医によって副作用死亡例であると報告されながら，追加報告によって根拠も示さず直接の死因ではないとされた１例（乙Ｂ１３の３），以上合計４例は，イレッサの副作用である間質性肺炎による死亡例であった。

(ｳ) イレッサの副作用症例ではないとされた臨床試験中の有害事象死亡例の多くがイレッサの副作用症例と評価すべきものであった。

ウ　拡大治験プログラム（ＥＡＰ）症例の位置づけ

イレッサについて行われていた拡大治験プログラム（ＥＡＰ）症例について，情報の質が劣るという理由で軽視することも誤りである。

このことは，下記のような点を考えれば明らかである。なお，（ア）ないし（エ）に関しては，第２章２節第５において詳述したとおりである。

(ｱ) 薬事法８０条の２第６項，同施行規則第６６条７，ＧＣＰ省令２０条３項は，国内外の臨床試験とそれ以外を区別せず，副作用の報告を義務付けている。

(ｲ) 国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センターの新薬審査部門定期説明会における講演においても「審査資料としても貴重な情報」として位置づけられている（西乙Ｆ２＝東乙１９ｐ１８２～１８３）。

(ｳ) イレッサの承認審査の責任者であった平山証人も審査資料としてのＥＡＰ症例の重要性を認め，他の被告申請の証人らも副作用情報としてのＥＡＰ症例の重要を求めている（西平山証人主尋問調書＝東甲１９７ｐ２６，西光富証人反対尋問調書＝東乙Ｌ２４ｐ２９，工藤証人主尋問調書＝東乙Ｌ１６ｐ５３～５４，西工藤証人反対尋問調書＝東乙Ｌ１７ｐ８０他）。

(ｴ) イレッサの拡大治験プログラム（ＥＡＰ）自体が，単剤での安全性評価を目的としたプログラムであったから（乙Ｂ１３の３の２，３枚目「参考事項」欄），ＥＡＰからの副作用報告は「実地臨床に近い場を反映させる」資料として極めて重要であり，決して質が劣ると解すべきではない（西福島証人主尋問調書＝東甲Ｌ１０４ｐ１７，西甲Ｌ４１＝東福島証人主尋問調書，西甲Ｅ３９＝東別府証人主尋問調書ｐ４６）。

(ｵ) 加えて，前記薬発６０７号の添付文書記載要領は，「重大な副作用」の記載要領について「海外でのみ知られている重大な副作用については，原則として，国内の副作用に準じて記載すること」，「類薬で知られている重大な副作用については，必要に応じ本項に記載すること」としている。

海外での承認は適応症や承認用量が異なることも少なくない。ましてや類薬でもよいというのである。それでも，このように記載しているのは，副作用情報については，広く情報を収集して注意を喚起することが重要であるという考え方に基づくものであり，ＥＡＰ症例も例外ではない（西甲Ｅ４１＝東福島証人主尋問調書ｐ４１，西甲Ｅ３９＝別府証人主尋問調書ｐ５９）。

(ｷ) さらに，イレッサの初版添付文書の「重大な副作用」欄に記載された「中毒性表皮壊死融解症・多型紅斑」については，治験で確認された副作用ではなく，「拡大治験プログラムで１例ずつ報告されたこと」により記載されたものである（西丙Ｃ１＝東丙Ｄ１申請資料概要ｐ５６７以下の「使用上の注意（案）及びその設定の根拠」の項のうちｐ５７０及びｐ５７１）。具体的には，前者の副作用については丙Ｂ３－６９，後者については丙Ｂ３－１５１の報告であり，いずれもアメリカでのＥＡＰにおける副作用報告である。この点から考えても，ＥＡＰからの副作用報告を軽視することは全く理由がない。

(ｸ) 米国添付文書においては，ＥＡＰ症例について，具体的に数値を示して添付文書に記載している（西甲Ｊ６＝東甲Ｌ８６）。このことは，ＥＡＰ症例の重要性を示しているのであって，これと比較しても，ＥＡＰ症例を軽視することは誤りである。

エ　５００ｍｌ群での死亡の位置づけ

国内臨床試験で間質性肺炎を発症した３例は，承認用量２５０ｍｌではなく，５００ｍｌであることを理由にして添付文書の警告欄記載がないことを正当化することも誤りである。

前記のとおり，海外はもとより，類薬での副作用さえ，添付文書に記載するべきと記載されている記載要領の要請に明らかに反するからである。

ドセタキセルの初版添付文書（西甲Ｐ１４４の５＝東甲Ｌ１８５の５）では，海外での承認用量より高容量の副作用が添付文書「その他の注意」欄に記載されている。

また，血中濃度の上がり方等の個人差を考慮すれば，倍量で起きたことは無視してよいような差ではなく，むしろ，５００ｍｌで起きたことは２５０ｍｌでも起こると考えるのが適切である（西福島証人主尋問調書＝東

甲Ｌ１０４ｐ１７乃至１８，東別府証人主尋問調書ｐ４６＝西甲Ｌ３９ｐ５９，東別府証人反対尋問調書＝西甲Ｌ４０ｐ３２）。

6　添付文書についての小括

本件で問われているのは，承認前の致死的な間質性肺炎の発症と，承認当時の医療現場のイレッサの副作用についての認識を踏まえたとき，基本的な注意喚起のための媒体である添付文書において，

・警告欄を設けず，

・２枚目の重大な副作用欄において，

・下痢や肝機能障害に劣後して４番目に記載し，

・発症する間質性肺炎が「致死的」であることを全く明記せず，

・「頻度不明」等と記載した

だけで，果たして，間質性肺炎の発症とこれによる死亡を回避するための注意喚起として十分であったのかという実質的な判断である。

添付文書の記載要領は，医療現場の実情と薬害被害の教訓を踏まえ，副作用被害を未然に防ぐには，実質上どのような様式がふさわしいのかという議論を重ねて作成されたものである。その到達点が，医薬品の安全性を確保するために，忙しい医療現場の医師に対し適切に注意喚起をするには，重大な事故につながる副作用情報は，重要な順番に前に出す，情報はできるだけ具体的に提供する，という考え方であり，致死的な症例が承認前に認められた場合には，赤枠で囲まれた警告欄に「致死的」で明記して赤い字で注意喚起をするということなのである。

「致死的」「死亡」という言葉がどこにもないばかりか，非小細胞肺癌の標準的な治療薬がすべて警告欄を有し，死亡症例の存在や使用可能な専門医を限定している中で，そもそも警告欄すらもたないイレッサの添付文書は，承認前の広告宣伝等から，イレッサは副作用の少ない「夢の新薬」であるという認識

が広まっていた医療現場の現状に照らして，十分な注意喚起となりえないことは明らかであるばかりか，イレッサは，副作用の少ない抗がん剤であるという誤った認識さえ医療現場にもたらしたといえる。

本件において，仮に注意喚起として十分とする被告らの主張がまかりとおれば，長年にわたる添付文書改訂の努力は水疱に帰し，過去の薬害の教訓を失わせるに等しい結果となる。

イレッサの添付文書には，指示警告上の欠陥があったことは明白である。

第４　被告会社が作成した添付文書以外の文書

１　はじめに

被告会社は，薬事法に定められた添付文書のほか，医療関係者向けに総合製品情報やインタビューフォームを，医師や患者に対して同意文書，患者向け説明文書を作成し，交付していた（以下，本項においては，これらの文書をまとめて「各文書」と略称することがある）。

この点，同意文書について付言すると，ゲフィチニブ検討会（平成１５年５月２日）配付資料３(西丙Ｋ２の５＝東丙Ｅ２の５)において，「企業における『今後の対応』への取り組み状況」として，「イレッサ錠２５０の使用に関する同意文書（案）」の改訂と提供について報告されていることからして，被告会社が同意文書を作成し全国の医療機関に提供していたことが分かる。

これらの文書には，いずれもイレッサの効果とともに副作用についての記載があるが，間質性肺炎の副作用については極めて目立たない形でわずかに記載されていたのみであり，致死的な間質性肺炎が発生する可能性があることなどは全く触れられていなかった。

これらの文書もまた，イレッサに関する指示警告上の欠陥の存在を裏付けるものである。以下，詳述する。

２　各文書と指示警告上の欠陥との関係

(1) 総合製品情報概要及びインタビューフォームについて

総合製品情報概要は，個々の医療用医薬品に関する正確かつ総合的な情報を医薬関係者に伝達し，その製品の適正な使用を図ることを目的として作成される文書であり，製薬企業によって構成される日本製薬工業協会の定める医療用医薬品製品情報概要記載要領（西乙Ｄ５４＝東乙Ｈ５３）に基づいて作成され，提供される文書である。また，インタビューフォームも同様に，日本病院薬剤師会が記載要領を定めており，それに基づいて作成される文書である。

これらの文書は，薬事法に定められた添付文書による情報提供を補完するものであり，その有効性や安全性に関する情報がより詳細に記載されるものであって，医療関係者が当該医薬品の有効性や安全性などの情報を得るための極めて重要な文書である。この点，上記記載要領においては，基本的留意事項として，「記載内容は，科学的根拠に基づく正確，公平かつ客観的なものとし，有効性に偏ることなく，副作用（臨床検査値の異常変動を含む：以下省略）等の安全性に関する情報も十分記載されたバランスのとれたものとなるよう」配慮すべきことが定められている。

以上から，総合製品情報概要やインタビューフォームを作成する場合は，安全性に関して適切な情報が記載されていなければならず，副作用の危険性に対しては十分な注意喚起がなされなければならないものである。

(2) 同意文書及び患者向け説明文書について

イレッサに関して被告会社が作成していた同意文書は，医師から患者に対するインフォームド・コンセント，すなわち「正しい情報を得た（伝えられた）上での合意」の際に，①製薬会社から，医師が患者に伝えるべき危険性情報の内容を明らかにしたものとして利用されるのみならず，②医師から患

者に対する危険性の情報提供の一貫として使われる。

また，患者向けの説明文書は，端的に，製薬会社が患者に対してイレッサの有効性や安全性に関する情報を提供するものである。

これらの文書は，医学的知識に乏しい患者が当該医薬品の危険性について理解するための最も基本的な重要文書であり，また，医師が，患者に説明すべき当該医薬品の危険性情報の内容を把握するという意味でも重要性を有する文書である。

(3) 指示警告上の欠陥との関係

以上述べたような，各文書の医薬品情報提供媒体としての重要性を考えれば，当該医薬品の安全な使用を確保するためには，その危険性について十分な注意喚起がなされていなければならない。　更に，これらの文書が医学的知識を有しないがん患者に対して情報提供がなされるものであることに鑑みれば，その注意喚起は，医学的知識を前提としなくても端的に危険性が理解できるほどに具体的で分かりやすいものであることも要する。このような十分な注意喚起の記載がなされていない場合には，指示警告上の欠陥が存在するものとなる。

しかし，イレッサに関して作成されたこれらの文書は，いずれも，間質性肺炎の副作用の危険性について十分な注意喚起など全く記載されておらず，明らかに指示警告上の欠陥があるというべきものであった。

以下，文書ごとに具体的に述べる。

3　各文書から指示警告上の欠陥が明らかであること

(1) 総合製品情報概要，インタビューフォーム

「総合製品情報概要ＩＲＥＳＳＡ」(甲Ａ１７)は，「特性」欄に「はじめてのＥＧＦＲチロシンキナーゼ阻害剤（ＥＧＦＲ－ＴＫＩ）」と記載されて

いるほか，「非臨床試験に関する事項　薬効薬理」欄に「イレッサはＥＧＦＲチロシンキナーゼを選択的に阻害します。」などの記載もあり，各種メディアを通じてなされた広告宣伝と同様に，安全性が高いとされる分子標的薬としての特徴を記載してイレッサを殺細胞性の抗がん剤と区別させるものであった。

他方で，「特性」欄には，Ⅱ相試験における副作用発現率等の記載があるが，間質性肺炎については，添付文書と同様に本文よりも小さい文字で重大な副作用の一つとして記載されていたにとどまり，それが致死的な副作用であるなどの記載はない。

イレッサのインタビューフォームも，そのような総合製品情報概要と同一の記載であった（西甲Ａ１５＝東甲Ａ１１）。

以上のとおり，イレッサの総合製品情報概要は及びインタビューフォームは，イレッサによる間質性肺炎の副作用に関する十分な注意喚起が記載されたものなどとは到底評価し得ないものであった。

(2) 同意文書

イレッサの同意文書は，証拠上，「外来診療録」(西丙Ｅ５０の２の１＝東丙Ｇ５１の２)中の「『薬価収載（保険適用）にまだなっていない新しいお薬の使用に関する同意書』」，「同意書」（西甲Ａ２０＝東甲Ｌ１９１），「国立病院四国がんセンター同意書」（西甲Ｐ１０６＝東甲Ｌ１９２）があるが，いずれも従来の抗がん剤との違いを強調してイレッサの有効性をうたう一方で，間質性肺炎については，病名の記載がないか，あったとしてもそれが致死的な副作用であって，ただちに医師による治療が必要である旨の記載はない。

具体的に見ると，まず，同意文書には，いずれも「このお薬（イレッサ）の特徴」という欄があり，「イレッサはがん細胞を直接攻撃するのではな

く，このＥＧＦＲの働きを止めることで，がん細胞の増殖を抑えます。したがって，正常な細胞への攻撃は少ないと考えられています。」として，殺細胞性の従来の抗がん剤との差別化を図りつつ副作用が少ないことを強調している。

他方，各同意文書の「このお薬（イレッサ）の副作用」という欄では副作用に関して表が掲載されており，表の下に本文よりも小さい文字で間質性肺炎に関してわずかに触れられているのみであった。「重大な副作用として，・・・肺の炎症によるかぜのような症状（呼吸がしにくい）が報告されています。」として，「間質性肺炎」の病名すら記載されていないものもあった（（西丙Ｅ５０の２の１＝東丙Ｇ５１の２中の「薬価収載（保険適用）にまだなっていない新しいお薬の使用に関する同意書」）。このような記載は，そもそも本文よりも小さい文字で印字されており重要性が低い印象を与えるほか，記載内容からも「かぜのような症状」が出る程度の副作用と誤信させる可能性があるものであって，間質性肺炎に対する十分な注意喚起が記載されているものなどとは到底評価し得ないものであった。

(3) 患者向け説明文書

「イレッサ錠２５０についてのご説明」(西・甲Ａ１０＝東甲１５)には，「このお薬（イレッサ）の特徴」として，同意文書同様に「イレッサはがん細胞を直接攻撃するのではなく，このＥＧＦＲの働きを止めることで，がん細胞の増殖を抑えます。したがって，正常な細胞への攻撃は少ないと考えられています。」と記載されており，分子標的薬としての特徴を記載して従来の抗がん剤との違いとともに副作用が少ないことを強調した記載になっている。

他方で，「このお薬（イレッサ）の副作用」という欄では，同意文書で上述したことと全く同じ記載となっており，「間質性肺炎」という副作用病名

すら記載されていなかったものであって，間質性肺炎の副作用に対する十分な注意喚起が記載されているものなどとは到底評価し得ないものであった。

(4) 小括

以上のとおり，被告会社が作成し，提供していたイレッサの製品情報概要，同意文書，患者向け説明文書は，いずれも間質性肺炎の副作用に対する十分な注意喚起がなされているものとは全く認められない。

そもそも肺がんは，その症状として呼吸のしにくさが発現するものであって，「かぜのような症状（呼吸がしにくい）」という記載だけでは，経口薬として通院でイレッサを服用している患者が，イレッサの副作用としての間質性肺炎の発症に気づくことは極めて困難である。更に，これらの文書では，イレッサの分子標的薬としての安全性が強調されるような表現が用いられてもいたことを考えれば，患者の適切な申告による迅速な間質性肺炎への対処を確保することを著しく阻害するような文書であったと言わなければならない。

以上を考えれば，上記各文書において患者に対して医薬品を安全に適切に使用するために必要な情報を提供しているということは全くできず，この点においても指示・警告上の欠陥があったと言わなければならない。

第５　指示警告上の欠陥についてのまとめ

以上，イレッサには製造物責任法上の指示警告上の欠陥がある。

製造物責任法は，製造物の欠陥について「当該製造物の特性，その通常予見される使用形態，その製造業者等が当該製造物を引き渡した時期その他の当該製造物に係る事情を考慮して，当該製造物が通常有すべき安全性を欠いていることをいう」（製造物責任法２条）と定めて，製造物の欠陥判断が総合的なものであることを明らかにしている。

医療用医薬品の安全性に対する消費者の期待を保護するには，医療現場の医師を初めとする医療従事者，及び医師らから説明を受け治療を選択し使用する患者が，当該医薬品の副作用の危険性を十分理解して，当該医薬品を選択・使用し，被害に対する回避措置をとることができなければならない。

そのためには，医療現場の状況や当該医薬品に対する認識を踏まえたうえで，実質的注意喚起が行われることが必要である。

また，製薬企業が医薬品に関する情報を提供する媒体としては，添付文書が最も基本的なものであるが，実際には，総合製品概要やインタビューフォーム，同意文書や説明書，各種パンフレットや雑誌記事等の広告宣伝文書，プレスリリース等があり，これが医師や患者に大きな影響を与える以上，欠陥性は，これらすべてを総合して判断されなければならない。

本節では，上記を前提に，世界で初めてわが国が承認し，未曾有の被害を出した抗がん剤イレッサの指示警告上の欠陥について検討を行ってきた。

第１章で述べたように，わが国が世界で初めて承認した抗がん剤イレッサについて，その作用機序や動物実験データから推測されたとおり，承認前の臨床試験やＥＡＰ使用によって，致死的な問質性肺炎が引き起こされることについての情報が被告企業には，集積されていた。

しかし，承認当時の医療現場の医師や患者らのイレッサに対する認識は，これとはかけ離れていた。抗がん剤の副作用としての間質性肺炎は重篤であり，特にＤＡＤを呈するものについては予後が不良であるというのが当時の知見であったが，その一方で，薬剤性間質性肺炎一般についてほとんど治るかのように記載した文献も，そのエビデンスレベルはともかくとして存在していたし，そもそも，作用機序が従来の抗がん剤と異なる分子標的薬については，標的細胞をピンポイントで攻撃するから副作用が少ないのではないかという期待感があった。

被告会社が，この期待を煽り利用して，承認前から，イレッサによって引き

起こされる致死的間質性肺炎には触れないまま，従来の抗がん剤にみられた骨髄抑制が少ないという点を強調して「副作用が少ない」という宣伝を行った結果，イレッサについては，「副作用が少ない」という認識が広まっていたのである。

それだけに，イレッサを流通に置くに当たっては，被害の発生を回避するために，被告会社による十分な注意喚起が求められていた。

しかし，被告会社は，添付文書に発症する間質性肺炎が「致死的」であることを明記せず，非小細胞肺癌の標準的な治療に用いられる抗がん剤がみな警告欄を有する中で警告欄すら設けず，間質性肺炎発症それ自体の告知さえ添付文書１枚目の裏の目立たない位置に記載した。また，総合製品概要や患者用の説明文書や同意書でも間質性肺炎による死亡のリスクは全く告知せず，その一方で，副作用が少ない画期的新薬という印象を植え付ける宣伝を，多様な媒体を用いて展開し，プレスリリースを介してマスメディアも巻き込んで展開したのである。

添付文書，総合製品概要，同意文書や説明書，各種パンフレットや雑誌記事等の広告宣伝文書，プレスリリース等，どれ一つとっても，製造物責任法が求める注意喚起として十分な記載をもつものはなく，イレッサによる致死的な間質性肺炎の発症とこれによる死亡という結果を回避するために必要な情報の提供が実質的になされていたとは到底言えない。そして，各媒体を総合したとき，指示警告の欠陥は一層明白である。

仮に本件において被告企業が製造物責任法上の欠陥責任を問われないとすれば，今後医療用医薬品について，製造物責任法は消費者保護の機能を果たすことは困難であると言っても過言ではない。

よって，イレッサには指示警告上の欠陥がある。

第５節　広告宣伝上の欠陥

第１　広告宣伝上の欠陥の概念

１　製造物責任法上，広告宣伝上の欠陥が成立すること

医薬品に関する広告宣伝は，情報提供の内容や対象が限られる添付文書などと比較すると，未だ当該医薬品を使用していない医師や患者らに対しても広く働きかけることや，有効性や安全性についてより踏み込んだ内容の情報を提供することなどにおいて，医師や患者に対する影響力が極めて大きい。かかる広告宣伝の多大な影響力を考えると，広告宣伝によって医薬品の有効性と安全性に関する正確な情報が提供されない場合には，医薬品に対する期待のみが増幅され，医薬品の安全かつ適切な使用が阻害されて極めて危険な状態が作出されることとなる。

そのようなことを考えれば，製造物責任法の趣旨が現代の市場経済における大量の商品流通に対する消費者の安全性に対する信頼の保護にあることに鑑み，ことに消費者の生命，身体の安全に直結する医薬品においては，製造物自体に付着した表示等にとどまらず，消費者の購買意欲を刺激するような虚偽，誇大な広告宣伝を製造物責任法上の「欠陥」に該当するものとして規制し，もって消費者である患者の生命，身体の安全を保護することが相当である。

また，薬事法６６条ないし６８条においては，虚偽，誇大な広告や承認前の広告をすることの禁止や，抗がん剤等医療用医薬品の一般人への広告などを規制している。これらの規制もまた，上述のような広告宣伝による患者の生命，身体侵害の危険を前提としているものである。したがって，かかる規定に反する広告宣伝が行われた場合には，製造物責任法上も欠陥責任が肯定されるべきことは当然である。

このようなことを考えれば，製造物責任法上も広告宣伝上の欠陥が成立する

ものである。

２　「明示の保証」の理論やＥＣ指令からも裏付けられること

「広告宣伝上の欠陥」法理は，既に製造物責任論の先進国である米国において確立している，いわゆる「明示の保証」の理論によっても根拠づけられる(西甲Ｎ１＝東甲Ｊ１８)。

すなわち「明示の保証」の理論とは，メーカーが製品の品質，性能などについてカタログなどの広告に記述した内容は，消費者に対する「明示の保証」であり，消費者はそれを信頼する権利を有するとする理論であり，その趣旨は，製造者は，製品について，自ら消費者に対して発信した情報について責任を持つという点にある。

明示の保証を認めた代表的な米国の判例としては次のものがある。

①　飛散防止ガラスを使用した自家用車のフロントガラスが飛散し，運転手が失明した事件で，カタログの記載内容が「明示の保証違反」を問われた事例。「バクスター対フォードモーター社」事件（ワシントン州最高裁判決，１９３４年)

原告バクスター氏が自動車を運転中に対向車がはねた小石がフロントガラスにあたり，ガラスがくだけて飛散した小片が原告の右目に入ったため，右目を失明した事案である。

メーカーがディーラーに配布したカタログには，「この車は非常に強い衝撃を受けても飛散したり砕けたりしない」と記載されていた。

この文言が明示の保証であると認定され原告が勝訴した。

②　雑誌広告やＤＭ，レッテルなどの「表現内容」が「明示の保証違反」とされた事例「ランディ・ニットウエア社対アメリカンサイアナミッド社」事件（１９６２年)

被告製造のサイアナという防縮剤で処理した布地を買って仕立てた衣

服の型が崩れた事件について，被告が，その防縮剤について多数の業界誌，織物業者へのＤＭなどで広告宣伝を行い，さらに防縮剤で処理した布地につけたレッテルや付札にも「サイアナ仕上げ,収縮抑制処理済みの本品は縮みも型くずれもしないでしょう。サイアミテッド社」との表示を行っていたケースについて，これらの広告やレッテル中の表示は担保（明示の保証）であると認定され原告が勝訴した。

③　パーマネントウエーブ液の容器のレッテル表示内容が担保（明示の保証）であるとされた事例「ロジャース対トニーホーム・パーマネント社」事件（１９５８年）

原告が，被告製造のパーマネントウエーブ液を使用したところ毛髪が変色し，その一部が脱色したケースについて，この液の容器に，「刺激なし」とレッテルが貼られていたことを理由に明示の保証を認め，原告勝訴とした。

既に述べたように，上記③の判例では，判事は，次のような趣旨の見解をしめしている。

「製造者があらゆる手段を通じて行う製品についての表示は最終的な消費者を目標にするものであり，消費者がそれらを信頼して製品を買ったが，表示のような品質を持たなかったため損害を被った場合にその賠償を製造者に請求できぬ理由はない。」

(西甲Ｎ１＝東甲Ｊ１８「ＰＬ法と取扱説明書・カタログ・広告表現」ｐ９０～９３)

以上の明示の保証の理論の趣旨は，前項で述べた「広告宣伝上の欠陥」の概念に合致するものである。

また，既に述べたように，わが国の製造物責任法に重大な影響を与えた「ＥＣ指令」では，製造物の表示が欠陥判断の重要な要素とされ（ＥＣ指令第６条１項ａ），製造物の表示は，製造物の外観，販売方法，説明書や

指示，さらには広告，宣伝など，製造業者側から購入者側に提供される販売促進にかかる全ての活動ないし，事柄の総体と理解されている。製造業者から発せられたそれらの情報に接した消費者としては，その安全性に対する期待をどの程度に持つことが妥当視されるかによって，欠陥の有無が判断されると理解されているのである（西甲Ｐ１５４＝東Ｌ２０ｐ１２～１３）。ＥＣ指令における表示についてのこのような理解及びそれによって生じた期待を尊重すべきであるとの考えもまた上記「広告宣伝上の欠陥」の概念や「明示の保証の理論」と考えを共通にするものである。

３　指示警告上の欠陥との関係

医薬品において，製薬企業による医薬品を使用するに当たっての指示・警告という情報の提供がきわめて重要な意義を有し，安全な使用のために必要な情報の提供が欠けている場合には，製造物責任法上の「欠陥」に該当すること，そして，欠陥判断の対象となる表示媒体としては，添付文書や同意文書にとどまらず，広告宣伝が含まれること，広告宣伝は，他の表示媒体とともに，指示警告上の欠陥内容を構成することは既に述べたとおりである。

更に，広告宣伝の特徴として上述した点，とりわけ情報提供媒体としての影響力の大きさに鑑みれば，広告宣伝において，医薬品の有効性及び安全性について正確な情報が提供されていない場合には，指示警告上の欠陥とは別に，それ自体において製造物責任法上の欠陥（広告宣伝上の欠陥）が成立する。

第２　被告会社のマーケティング戦略

第４節（指示警告上の欠陥）の第２，４項で述べたとおり，被告会社は，イレッサについて，承認前からインターネット，新聞，雑誌，専門家医師による対談記事等，多様な媒体を通じてイレッサの広告宣伝を行った。

これは，被告会社のマーケティング戦略に基づくものである。

被告会社は，２００２（平成１４）年度のアニュアルレビューにおいて「アストラゼネカは２００２（平成１４）年に日本で最も急成長した医薬品メーカーで，市場の成長をしのいで売り上げを２１％伸ばしました。日本での新製品の上市をサポートするため，当社はマーケティングおよび販売力を強化し，営業の規模は日本で第２位となりました」（西甲Ｌ１＝東甲Ｄ４ｐ１６）と述べているが，日本市場を欧米と並ぶ重要市場と位置づけて，マスメディアまでも利用して「副作用が少ない」「夢のような新薬」というイメージを植え付ける，徹底したマーケティング戦略をとったのである。その結果，イレッサは承認後わずか１年半で約１６６億円を売り上げる主要商品となった。

被告会社のマーケティング戦略に基づく広告宣伝の実態の詳細は，以下のとおりである。

第３　被告会社の広告宣伝の実態

１　被告会社の広告宣伝の特徴

被告会社の広告宣伝の実態の特徴は，以下の点に整理される。

(1) 表示内容の欠陥の著しさ

第１に，表示内容の欠陥の著しさである。

第４節の指示・警告上の欠陥に関して述べたとおり，製造業者が提供する情報は，安全性情報と危険性情報の２種類があり，第１に，製造業者は安全性を過度に強調することにより，根拠のない期待を抱いて消費者・使用者が製造物を不適正・不必要に使用する状態にしてはならず（安全性情報），第２に，製造業者は，警告を通して製造物に潜在する危険性を十分・具体的に教示することで，消費者・使用者自ら危険を回避して事故防止をする措置を講じることができるようにしなければならない（危険性情報）のである。

しかし，被告会社の広告宣伝は，イレッサについて，「副作用が少ない」と安全性を過度に強調する一方，「致死的な間質性肺炎の発症の危険性」に

ついて全く触れず，安全性情報，危険性情報の両面において欠陥のある情報であった。

また，このような広告宣伝は，「何人も，医薬品，医薬部外品，化粧品又は医療用具の名称，製造方法，効能，効果又は性能に関して，明示的であると暗示的であるとを問わず，虚偽又は誇大な記事を広告し，記述し，又は流布してはならない。」と定めた薬事法６６条１項にも違反する。

(2) 多種多様な媒体の利用

第２は，多種多様な媒体を用い，それらが相互に宣伝効果を増幅して，欠陥性を高めているということである。

プレスリリースは，報道機関に向けられたものだが，一般紙等に報じられることにより医師，がん患者を含む一般に対して大きな影響を与えた。医師向けには，雑誌，パンフレット，同意文書やインタビューフォームなどの印刷物が交付された。がん患者には，同意文書，説明文書が交付された。さらに一般向けには，インターネットによってアクセス可能な「エルねっと」，「iressa.com」といったサイトが開設され，医師が質問に答えるなどの形式でイレッサの宣伝がなされた。

(3) 学術情報の提供等を装った承認前からの宣伝

第３は，これらの広告宣伝が，承認後のみならず，承認前から行われたということである。

薬事法は，医薬品について承認前に広告宣伝を行うことを禁じている（薬事法　６８条）。医薬品は承認審査を経て初めて流通に置かれることが認められ，使用方法等が定まるのであるから，承認前の広告は不確定な情報の提供といえ，偽誇大な広告と同様に消費者・使用者を危険にさらすからである。

薬事法の規制対象となる「広告」とは，広く世間に告げ知らせること，特に，顧客を誘引する意図が明確であること，特定医薬品等の商品名が明らかにされていること，一般人が認知できる状態にすることと定義され（平成１０年９月２９日付厚生省医薬安全局監視指導課長通達「薬事法における医薬品等の広告の該当性について」参照），そのための手段はすべて規制対象となる（注釈特別刑法（５）３８頁，逐条解説薬事法４訂版５４７頁）。

被告会社は，専門家を利用した対談記事，あるいは学会発表の結果のプレスリリース等，学術情報の提供を装うことによって，薬事法が規制する「広告」の定義に該当しないとして，実質的な広告宣伝を展開したのであるが，被告会社の広告宣伝が，承認前広告を禁止した薬事法の趣旨に反する行為であることは明らかである。

そして，本件訴訟において，被告ら申請の証人として証言した西條長宏証人を初め，多くの専門家が，こうした被告会社の宣伝戦略上，重要な役割を果たした。

以上のような特徴をもつ被告会社の広告宣伝の実態，及びその結果何がもたらされたのかについて，以下，具体的を示して詳述する。

2　被告会社が行っていたイレッサに関する広告宣伝

(1) プレスリリースによる広告宣伝

ア　イレッサ承認前のプレスリリース

被告会社は，承認前から，さまざまな機会を捉えて，分子標的薬であるイレッサは，従来の抗がん剤と作用機序が異なり，副作用が少ないと安全性を強調する一方，致死的な間質性肺炎には全く触れないプレスリリースを一貫して繰り返した。

プレスリリースの目的は，マスメディア等を通じて，さらに広く情報提

供が行われることを促す点にあるが，被告会社のこの狙いは功を奏した。その結果は，別項で詳述することとし，ここでは，まずプレスリリースの実態を，時的経過を追って整理する。

(ｱ) 第Ｉ相臨床試験の結果についてのプレスリリース

２００１（平成１３）年５月１６日，被告会社は，第Ｉ相臨床試験が終わったに過ぎないにもかかわらず，イレッサの安全性とともに有効性を強調したプレスリリースを発表した（西甲Ｎ７＝東甲Ｊ５）。

その中で，「第Ｉ相試験の結果，ＮＳＣＬＣにおける臨床反応が確認されました。」などと結論づけるとともに，「『この克服困難な疾患において併用療法の安全性と効果に勇気づけられており，最近リクルートが完了したＺＤ１８３９のＮＳＣＬＣにおける第Ⅲ相試験の結果を心待ちにしている。われわれの試験結果が，近い将来ＮＳＣＬＣ患者によりよい治療をもたらす前奏曲となることが期待されている。』と，ニューヨークのMemorial Sloan-Kettering Cancer Centerの治験統括医師であるVincent Miller医師はコメントした。」と学者のコメントを引用して，イレッサへの期待を煽る広告宣伝を行った。

(ｲ) 第Ⅱ相臨床試験の結果についてのプレスリリース

２００１（平成１３）年１１月１日，被告会社は，第Ⅱ相臨床試験結果についてプレスリリースを行った（西甲Ｎ８＝東甲Ｊ１，甲Ｊ６）。

そこでも，イレッサの効果とともに安全性を強調した。

特に副作用については，「重要なことは，これらの結果が，肺癌治療でよくみられる重い副作用を患者に与えることなしに達成されたということです。ＺＤ１８３９投与時の主な副作用は，発疹，乾燥皮膚あるいは掻痒のような軽度から中等度の皮膚反応や下痢です。重篤な副作用は

まれで，通常は病勢の進行に関連しています。」などとして，イレッサが副作用が少ない安全な抗がん剤であることを強調した。

致死的な間質性肺炎の副作用の存在については，全く触れられなかった。

(ｳ) 承認申請直後のプレスリリース

２００２（平成１４）年１月２５日，被告会社は，イレッサについて承認申請を行った直後にもプレスリリースを発表した（西甲Ｎ９＝東甲７）。

ここでも，「本剤は日本で最初に承認申請された選択的なＥＧＦＲ－ＴＫＩ（上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤）であり，１日１回経口投与される薬剤です。日本における申請は世界中の約４００人の患者を対象にした２つの第Ⅱ相臨床試験のデータに基づいて行われました。このデータはＺＤ１８３９が１日１回２５０ｍｇ単剤投与された場合，前治療で効果が認められなかった進行非小細胞肺がん患者でがんが縮小するかあるいは病勢安定をもたらすことを示しました。」など効果を強調するのみで，致死的な間質性肺炎の存在はおろか副作用については触れなかった。

イ　承認に関するプレスリリース

２００２（平成１４）年７月８日，被告会社は，イレッサの承認を取得したことを受けてプレスリリースを発表した（西甲Ｎ３＝東甲Ｊ２）。

承認審査過程において，添付文書の「重大な副作用」欄に間質性肺炎を記載するように修正を求められていたにもかかわらず，このプレスリリースにおいても，イレッサの服用により致死的な間質性肺炎が発症しうることなど全く触れなかった。

また，同日の記者会見において，被告会社の加藤益弘取締役研究開発本部長は，「①咳，喀痰など肺がん関連症状を早期に改善，②副作用が少ない，③一日一錠経口投与などの特徴から…」などイレッサの効果と安全性を強調した説明をしたことも報道されている（「日刊薬業」西甲Ｏ３６＝東甲Ｋ３７）。

(2) 医療関係者に対する広告宣伝

被告会社は，各種メディアを通じた宣伝のほか，パンフレット等を作成して直接医療関係者らに対して，イレッサの情報を届けた。

このパンフレット等においても，「副作用が少ない」と安全性が過度に強調される一方，致死的な間質性肺炎の発症についての注意喚起は行われなかった。

ア　「Signal Japan」

被告会社は，イレッサ承認前の２００２（平成１４）年５月及び７月，国立がんセンター内科部長(当時)の西條長宏医師らが巻頭言をまとめ，海外の分子標的薬に関する論文の翻訳という体裁をとった雑誌「Signal Japan」(西甲Ｎ１０及び１１＝甲Ｊ８及び９)を発行した。これは，既に海外で発行していた「Signal」の日本語版であった。

その内容は，イレッサの有効性と安全性をイメージ付けることにつなげるようなものであった。例えば，７月号の「Questions and Answers」(西甲Ｎ１１＝東甲Ｊ９の３５頁)の項で「質問：ＥＧＦＲ標的薬の副作用をどう説明するのか」との問いに対して「患者のＥＧＦＲ標的治療…はＥＧＦＲ受容体を極めて特異的に阻害することを示唆している。これは，患者のＥＧＦＲ活性を９９％まで阻害しても，皮膚に何らかの影響を及ぼす可能性はあるが，それ以上の副作用は生じないことを暗に示すものであっ

た。」という回答を記載するなどして，イレッサの安全性をことさら強調した。

更に，被告会社は，イレッサ承認後の１０月にも「Signal　Japan」を発行して同様の広告宣伝を行った(西甲Ｎ１２＝甲Ｊ１０)。

イ　「的を得た話」

また，被告会社は，イレッサについて日本で承認申請すると，その直後の２００２（平成１４）年２月及び３月に，「的を得た話」(西甲Ｎ４及び５＝東甲Ｊ３及び４)と題するパンフレットを作成して配布した。

このパンフレットにおいて，被告会社は，「分子標的薬は夢のような薬ではありますが，現実の薬であることを説明していただきたい。」(西甲Ｎ４＝東甲Ｊ３の１頁)として分子標的薬の優位性を高く評価する一方で，副作用については「皮疹，眼の障害など」がある(同３頁)とするだけで，従来の抗がん剤に比べて重篤な副作用がないことを強調し，さらにイレッサが上記「夢のような」分子標的薬の中でも特に注目されているものであると解説した。

イレッサは，従来の抗がん剤に見られた骨髄抑制の副作用が少ないことは事実であるが，この点のみを強調し，その一方で致死的な間質性肺炎の発症についての注意喚起を行わないことは，誤解を与える不適切な手法であることは言うまでもない。

ウ　パンフレット「非小細胞肺癌に対するＺＤ１８３９（IRESSA)の臨床成績」

更に，被告会社は，パンフレット「非小細胞肺癌に対するＺＤ１８３９（IRESSA)の臨床成績」を発行し，医療関係者に対してイレッサに関する情報を提供した（西甲Ｎ１６＝東甲Ｊ１４）。

ここでも，イレッサについて致死的な間質性肺炎の副作用があるなどの記載は全くなく，専門家らがイレッサについて「副作用が少ない」と報告したなどイレッサを従来の抗がん剤と区別して評価する内容のみが記載してあった。

エ　雑誌「Medical Tribune」への提供記事の掲載

(ア) イレッサが注目される時期に合わせて提供記事を掲載

被告会社は，２００１（平成１３）年１０月，同年１１月と医学雑誌「Medical Tribune」に対して，著名な医師の対談の体裁での提供記事を掲載した(西甲Ｎ１３，１４＝東甲Ｊ１１，１２)。また，イレッサ承認後の２００２（平成１４）年９月にも，学会報告の体裁の提供記事を掲載した（西甲Ｎ１５＝東甲Ｊ１３）。

これらの提供記事は，イレッサが通常の抗がん剤と比べて副作用の少ない有望な分子標的薬であることを強調する内容となっていた。

そして，これらの提供記事は，学会での研究発表や臨床試験の結果の発表などイレッサが注目される時期に合わせて掲載された。

(イ) ２００１（平成１３）年１０月２５日付対談記事について

２００１（平成１３）年１０月２５日付「Medical Tribune」に対談記事が掲載されたのは，日本肺癌学会で分子標的薬の研究発表がされた（西甲Ｐ１５６＝東甲Ｌ２０４「日本癌学会　分子標的治療薬の研究が盛況」（同年１０月２日付日刊薬業）参照）時期と近接した時期であった。

その内容は，効果に関しては，「ＥＧＦＲチロシンキナーゼ阻害剤であるＺＤ１８３９という薬剤が非常に注目されています。」，「非小細胞肺がんに関しては，このＺＤ１８３９が今後果たす役割は計り知れないものがある」，「ＺＤ１８３９は，分子標的薬剤の特徴として考えら

れていた腫瘍の縮小が少ないであろうとか，効果の発現が非常に遅いという常識を覆してしまった薬剤として理解していい」などとイレッサの効果を強調するものであった。

その一方，「副作用が従来の抗がん剤と非常に異なるということです。主な副作用はニキビ様の皮疹で，従来の抗がん剤にみられる骨髄抑制がほとんど示さない」こと，また，「副作用では皮疹が非常に多く現れると言われていますが，その他何か注意すべき副作用はありますか」という問いかけに対し，「その他の副作用としては，頻度はそれほど高くないのですが，下痢と肝機能障害があげられます。ただし，投与をある程度中止すれば非常にすみやかに改善しますので，臨床上あまり問題にはならないと思います。」という回答を掲載するなど，致死的な間質性肺炎について全く触れず，イレッサの安全性を強調する内容であった。

(ｳ) ２００１（平成１３）年１１月２２日付対談記事について

また，同年１１月２２日付「Medical Tribune」に対談記事が掲載されたのは，同月１日に被告会社が「最初の第Ⅱ相臨床試験の結果，進行性小細胞肺がんにおいて，ＺＤ１８３９は，抗腫瘍効果を示した」と題するプレスリリース（西甲Ｎ８＝東甲Ｊ１及び甲Ｊ６）を発表した時期に近接している。

その内容も，「分子標的治療薬は，本当に今，薬剤を投与することが必要であるかどうかが分からない患者さんにも，副作用が比較的少ないことにより，安易に使用される可能性がある」，「肺癌においてもＺＤ１８３９をはじめとする有望な分子標的治療薬が開発されています」などとイレッサを積極的に宣伝するものであった。

(ｴ) ２００２（平成１４）年９月１２日付広告について

イレッサの承認から間もなく発行された２００２（平成１４）年９月

１２日付「Medical Tribune」にも，イレッサについての学会報告の記事が掲載された（西甲Ｎ１５＝東甲Ｊ１３）。

同年８月に第Ⅲ相ＩＮＴＡＣＴ試験の失敗が公表されていたところ，この提供記事では，あえて第Ⅱ相ＩＤＥＡＬ試験結果についての学会報告という方法によって，イレッサの効果や安全性をアピールする内容が掲載されたものであった。

オ　総合製品情報概要，インタビューフォーム

その他にも，被告会社は，イレッサについて総合製品情報概要（甲Ａ１７）やインタビューフォーム（西甲Ａ１５＝東甲Ａ１１）を作成し，医療関係者に配布していた。

これらの文書は，薬事法に定められた添付文書による情報提供を補完するものであって，総合製品情報概要については，製薬企業から構成される日本製薬工業協会が記載要領を策定しており，「記載内容は，科学的根拠に基づく正確，公平かつ客観的なものとし，有効性に偏ることなく，副作用等の安全性に関する情報も十分記載されたバランスのとれた」ものとすべきことが定められていた（西乙Ｄ５４＝東乙Ｈ５３）。

ところが，イレッサの総合製品情報概要では，「はじめてのＥＧＦＲチロシンキナーゼ阻害剤（ＥＧＦＲ－ＴＫＩ）」，「イレッサはＥＧＦＲチロシンキナーゼを選択的に阻害します。」などと記載され，他の広告宣伝と同様に，それまでの抗がん剤とは全く異なる分子標的薬であることを強調するものであった。

他方で，「特性」欄には第Ⅱ相試験における副作用発現率等の記載があるが，間質性肺炎については，添付文書と同様に本文よりも小さい文字で重大な副作用の一つとして記載されていたにとどまり，それが致死的な副作用であるなどの記載は全くなかった。

このような内容から考えれば，イレッサの総合製品情報概要やインタビューフォームは，もはや記載要領に従った適切な文書などと評価することはできず，被告会社の広告宣伝の一環をなすものと評価しなければならない。

(3) がん患者に向けた広告宣伝

ア　同意文書など

(ｱ) 同意文書

また，被告会社は，イレッサに関して，患者に対するインフォームドコンセントに用いられる同意文書や患者向け説明文書なども作成し交付した。

既に述べたとおり，イレッサの同意文書（「外来診療録」(西丙Ｅ５０の２の１＝東丙Ｇ５１の２)中の「『薬価収載（保険適用）にまだなっていない新しいお薬の使用に関する同意書』」，「同意書」（西甲Ａ２０＝東甲Ｌ１９１））などを見ると，「イレッサはがん細胞を直接攻撃するのではなく，このＥＧＦＲの働きを止めることで，がん細胞の増殖を抑えます。したがって，正常な細胞への攻撃は少ないと考えられています。」など，従来の抗がん剤との違いを強調してイレッサの効果や安全性を積極的に宣伝する一方で，間質性肺炎についてはわずかな記載しかなく，致死的な副作用であることや，直ちに医師による治療が必要であることなどの記載は全くない。

がん患者が医学的知識に乏しいことを考えれば，これらの文書は，イレッサが有効で安全な抗がん剤であると強く誤信させるものである。

(ｲ) 説明文書

また，「イレッサ錠２５０についてのご説明」(西・甲Ａ１０＝東甲１５)もまた上記同意文書と同様の記載であって，従来の抗がん剤との

違いを強調してイレッサの効果や安全性を積極的に宣伝する内容となっている。

イ　「エルねっと」，「iressa.com」

被告会社は，インターネット上に患者に向けたホームページとして，「iressa.com」（西甲Ｎ１８＝東甲Ｊ１６）と「エルねっと」（西甲Ｎ１９＝東甲Ｊ１７）を開設していた。

「Iressa.com」は，「アストラゼネカ（株）が販売するイレッサ錠250を処方されている患者さんとそのご家族の方に向けた情報を提供するサイト」とされている。

「エルねっと」は，「肺がん啓発のホームページ」とされ，「肺がんについての客観的で正確な情報提供を目的」とし，「肺がんの標準的治療の確立に取り組む専門医を中心としたグループである西日本胸部腫瘍臨床研究機構（ＷＪＴＯＧ）とアストラゼネカ株式会社の協力により運営」していると記述されている。一般の患者からの質問に対し，ＷＪＴＯＧ加盟病院の医師が回答をするサイトもあり，患者にとってイレッサに関する情報を入手するチャンネルとなっている。

内容的に見ても，イレッサの間質性肺炎の危険性に対して，緊急安全性情報発出や検討会での検討が繰り返された後の２００４（平成１６）年の段階でも，イレッサを積極的に評価させる内容の記載がなされている。例えば，イレッサは死亡率が高く副作用が強いと報じられていることに関する２００４（平成１６）年８月１３日付けの質問に対し，ＷＪＴＯＧ広報，ＮＴＴ西日本大阪病院の中村医師による「イレッサは他の抗がん剤で問題となる白血球減少などの副作用は非常に軽度な抗がん剤です。問題となるのは死亡例が出ることのある急性肺障害ですが，これが無ければ負担の軽い治療法だと思います。つまり，全体として副作用は軽度だけれど，

一つだけ厄介なものがあるということです」などと，イレッサの危険性を矮小化する回答を掲載している（西甲Ｎ１９＝東甲Ｊ１７）。

被告会社は，がん患者らに対して直接イレッサに関する情報提供を行うホームページを開設することにより，より早くよりコスト安な販売促進を可能にした。

その内容も，上記医師の回答に見られるように，イレッサについて客観的かつ正確な情報提供がなされているホームページなどとは到底認められない。

(4) 小括

以上のとおり，被告会社は，プレスリリースによってマスコミなどに向けてイレッサの効果や安全性について広く宣伝した。また医療関係者向けには，雑誌，パンフレットなどの諸媒体を用いて宣伝を行い，がん患者向けには同意文書や説明文書を作成するとともに，更に「エルねっと」，「iressa.com」といったホームページを立ち上げ，イレッサが有効で安全な抗がん剤であるという情報を徹底して流し続けた。そして，被告会社は，これらを相互に関連，増幅させてイレッサが安全で有効な抗がん剤であるというイメージを作り上げていった。

第４　被告会社の広告宣伝の影響を受けた報道

１　被告会社のメディア戦略の効果

先に述べたような被告会社のメディア戦略によって，イレッサの承認以前から，イレッサの効果や安全性についての多くの報道が行われた。

インターネットで４５種類の新聞記事を検索できるホームページ「フィデリ」を利用して原告ら代理人が調査したところによれば，イレッサに関して最も早い報道は，１９９９(平成１２)年１２月８日付化学工業日報(「英アスト

ラゼネカ，１５９の新薬開発プロジェクト進展，新ＰＰＩなど」(西甲Ｐ１５６＝東甲Ｌ２０４のNo.1))であり，イレッサをアストラゼネカが推し進める有望なプロジェクトとして報道したものであった。

イレッサは，最初の報道以来，アストラゼネカ社の重要なプロジェクトとして報道され続け(西甲Ｐ１５６＝東甲Ｌ２０４のNo.１ないし４，No.７ないし８など参照)，２０００(平成１２)年１０月４日付朝日新聞が近畿大学の研究グループが突き止めたこととして「従来の抗がん剤に比べて正常な細胞へのダメージが少ないため，副作用が軽い。」，「治験中に，発しん，下痢，肝機能障害などの副作用がみられた。しかし，いずれも症状は軽く，飲むのをやめるとすぐに改善されたという。」（西甲Ｏ５４＝東甲Ｋ６３「新抗がん剤，肺がん治療に有効　近畿大学など発表へ」)，「がん細胞の増殖を分子レベルで妨げる。がん細胞だけを狙い撃つ「分子標的薬」」，「従来の抗がん剤が，がん細胞だけでなく正常細胞も攻撃し，免疫機能の低下，吐き気，脱毛などを引き起こすのに比べ，副作用が少ない」(２００１(平成１３)年８月９日付読売新聞「肺がん病巣”狙い撃つ”新薬」（西甲Ｏ５５＝東甲Ｋ６４）)，「国内で臨床試験が続けられている新しいタイプの抗がん剤」，「がん細胞の増殖に関係する酵素の働きを妨げる分子標的薬」，「正常な細胞も攻撃するこれまでの抗がん剤と異なり，がん細胞のみを狙い撃つ」，「副作用では，発しんや下痢が出た例もあったが，従来と比べて大幅に改善されている。」（２００１（平成１３）年１１月２日付朝日新聞「新抗がん剤　肺がん治療高い効果　近大など　副作用大幅に改善」（西甲Ｏ３２＝東甲Ｋ３３）)などとの報道がイレッサの承認までに大量になされ続けた。

２　被告会社の広告宣伝の影響を受けたイレッサ承認前の報道

これらの報道は，その内容から認められるとおり，被告会社の広告宣伝としての情報提供をもとにしたものであって，イレッサが新しい作用機序の分子標

的薬であり，がん細胞だけを攻撃し，副作用が少ないという印象を広めるものだった。

すなわち，先に指摘した被告会社の２００１（平成１３）年５月１６日付プレスリリース(西甲Ｎ７＝東甲Ｊ５)の翌日に，「アストラゼネカ，米国学会で発表，抗癌剤２剤に有効臨床結果」（２００１（平成１３）年５月１６日付化学工業日報。西甲Ｐ１５６＝東甲Ｌ２０４のNo.18），「アストラゼネカ　ＡＳＣＯで抗がん剤２剤の試験結果報告」（同日付日刊薬業。西甲Ｐ１５６＝東甲Ｌ２０４のNo.19）との見出しでイレッサの有効性が報道された。

さらに２００１（平成１３）年１１月１日付プレスリリース（西甲Ｎ２およびＮ８＝東甲Ｊ１および甲Ｊ６）の翌日には，朝日新聞が「新抗がん剤　肺がん治療高い効果　近大など　副作用大幅に改善」の見出でイレッサの高い有効性と危険性が少ないことを報じた（２００１（平成１３）年１１月２日付朝日新聞(西甲Ｏ３２＝東甲Ｋ３３)。

また，２００２（平成１４）年１月２５日付プレスリリース（西甲Ｎ９＝東甲Ｊ７）の直後の同月３０日には，「アストラゼネカ，輸入承認を申請，非小細胞肺癌薬『イレッサ』」（化学工業日報。西甲Ｐ１５６＝東甲Ｌ２０４のNo.39），「アストラゼネカ　非小細胞肺がん治療薬「イレッサ」の輸入承認を申請」（日刊薬業。西甲Ｐ１５６＝東甲Ｌ２０４のNo.40）などの見出しでイレッサの承認申請が報じられたが，「臨床試験では，前治療で効果が認められなかった進行非小細胞肺がん患者に対する治療効果（がんの縮小・病勢安定）が確認されたという。」（同）とイレッサの有効性に触れた報道はされたが，副作用には何ら触れられることはなかった。

３　被告会社の提供した情報の影響を受けて承認後も続いた報道

上記のようなイレッサが有効で安全であると誤認させるような報道は，イレッサ承認後にもなされ続けた。被告会社の提供した情報がそれに大きな影響を

与えたもの同様である。

すなわち２００２（平成１４）年７月８日付プレスリリース（西甲Ｎ３＝東甲Ｊ２）は，「肺がん新薬　輸入承認　細胞の増殖抑える作用」（同月９日付日本経済新聞。西甲Ｐ１５６＝東甲Ｋ２０４の№．６５）と全国紙に掲載されたほか，共同通信を通じて全国に配信された記事は，「骨髄抑制など，既存の抗がん剤のような強い副作用がないことが特徴」（「肺がんの新治療薬　今月半ばから供給」同日付北海道新聞。西甲Ｏ３５＝東甲Ｋ３６）などと副作用が少ない新型の抗がん剤という内容で地方紙でも報道された。

この他にも，イレッサが有効で安全な薬であるとするような報道は，イレッサの承認以降も１０月１５日の緊急安全性情報発出まで繰り返し行われていた（西甲Ｐ１５６＝東甲Ｌ２０４の№．６４～８４）。

イレッサの承認前及び承認後も緊急安全性情報が発出されるまでは，イレッサの間質性肺炎等の危険性について正確に報道された記事はなく，それどころか，「間質性肺炎」の副作用について触れた記事は一つも発見されなかった（西甲Ｐ１５７＝東甲Ｌ２０５）。

第５　広告宣伝上の欠陥についてのまとめ

以上のとおり，被告会社が様々な方法を駆使して繰り返し行ったイレッサに関する広告宣伝は，イレッサの実際の効果や危険性とは乖離して，イレッサが高い効果を有し，安全性も極めて高いかのように誇張されたものであった。かかる広告宣伝による情報は，医師や患者らに多大な影響を与えてイレッサの効果や安全性に対する判断を誤らせるものであって，副作用被害を生み出す危険性を著しく高めた。

更に，そのような広告宣伝は，マスコミの報道にも影響を及ぼし，イレッサが有効で安全性が高い画期的な新薬であるとして，イレッサに対する過度の期待を煽ることへとつながった。

それらの点を考えれば，イレッサについては，広告宣伝上の欠陥もまた明らかに認められるのである。

第６節　販売上の指示に関する欠陥

第１　販売上の指示に関する欠陥

販売上の指示に関する欠陥とは，一定の危険性が認められるなどの医薬品等について，使用についての制限についての販売上の指示を行うことが必要な場合に，それが行われなかったことで当該医薬品等が通常有すべき安全性を欠くことを言う。

本件では，以下に述べるように，イレッサの販売にあたって，かかる販売上の指示として，全例登録調査が付されることはなく，また，イレッサの使用に際して入院を指示することや使用する医師や医療機関を限定することも全くなされなかった。

この点において，イレッサについては販売上の指示に関する欠陥が認められる。

以下，全例登録調査，使用限定の順に述べる。

第２　全例登録調査

１　全例登録調査について

(1)　全例登録調査による市販後使用成績調査

全例登録調査は，医薬品の承認後に行う市販後調査のうち，使用成績調査の一方法であり，文字通り全例について登録し調査する調査方法である。

市販後調査は，「医薬品の製造業者若しくは輸入販売業者又は外国製造承認取得者若しくは国内管理人が，その製造し，若しくは輸入し，又は法第１９条の２の規定により承認を受けた医薬品の品質，有効性及び安全性に関する事項その他医薬品の適正な使用のために必要な情報の収集及び検討を行い，その結果に基づき医薬品による保健衛生上の危害の発生若しくは拡大の

防止，又は医薬品の適正な使用の確保のために必要な措置（以下「適正使用等確保措置」という。）を講ずること」をいい（西乙Ｄ１５＝東乙Ｈ１３，ＧＰＭＳＰ省令第２条１項），その方法としては，市販直後調査，使用成績調査，特別調査及び市販後臨床試験の標準的な方法等がある。

このうち，使用成績調査は，「製造業者等が，診療において，医薬品を使用する患者の条件を定めることなく，副作用による疾病等の種類別の発現状況並びに品質，有効性及び安全性に関する情報その他の適正使用情報の把握のために行う」調査であり（西乙Ｄ１５＝東乙Ｈ１３，ＧＰＭＳＰ第２条第３項），そのうち全例について使用成績調査を実施するのが，全例登録調査（以下，「全例調査」ともいう）である。

(2) 過去に全例調査とされた薬剤

過去に全例調査が付された薬剤としては，①イリノテカン（西甲Ｐ１２＝東甲Ｌ３），②塩酸セレギリン錠（西甲Ｐ２１＝東甲Ｌ１２），③リネゾリド錠（西甲Ｐ２３＝東甲Ｌ１４），④インフリキシマブ（西甲Ｐ２４＝東甲Ｌ１５），⑤注射用キヌプリスチン・タルボプリステン（西甲Ｐ２５＝東甲Ｌ１６），⑥レフルノミド製剤（西甲Ｐ２６＝東甲Ｌ１７），⑦注射用タラポルフィンナトリウム（西甲Ｐ２７＝東甲Ｌ１８），⑧三酸化ヒ素製剤（西甲Ｐ２８＝東甲Ｌ１９），⑨ゾレドロン酸水和物注射液（西甲Ｐ２９＝東甲Ｌ２０），⑩Ａ型ボツリヌス毒素（西甲Ｐ３０＝東甲Ｌ２１），⑪静注用ベルテポルフィン（西甲Ｐ３１＝東甲Ｌ２２），⑫オキサリプラチン注射用（西甲Ｐ３２＝東甲Ｌ４４）があった。

これまでに全例調査を承認条件とされた医薬品について見ると，その毒性が強いことが懸念されたり，海外での知見はあるものの国内での知見が必ずしも多くなく，日本人に対する有効性・安全性を直ちには外挿できず，未知の副作用等の発現の可能性がある場合などに全例調査とされていた。

２　全例調査により可及的に安全性確保が図りうること

⑴　早期に適正使用情報が医療機関に提供されること

「市販直後調査等の実施方法に関するガイドライン」（西乙Ｄ１７＝東乙Ｈ１５）別紙２枚目では，「３使用成績調査」「（２）使用成績調査の方法」「③要点」のアに，「主として安全性に焦点をあてた調査を行う。」とされ，使用成績調査の対象は主として安全性に関する情報の収集であるとされている。

当該医薬品の使用症例全例について，特に副作用等の安全性に関する事項を中心に医療機関から情報を集めるためには，調査対象となった医療機関においても，当該医薬品の副作用に関する情報をを予め十分に知っていないと，的確な報告ができなくなるおそれがあることから，製造者等としては，そうした医薬品の副作用に関する情報を予め納入医療機関に提供しておくことが必要になる。

このことから，全例調査を実施すれば，当該医薬品の副作用への注意喚起によって可及的な安全性確保も図られることとなる。

⑵　専門家による慎重な使用を確保できること

また，全例調査を通じて専門家による当該薬剤の慎重な使用を確保し，もって可及的な安全性確保を図ることができる。すなわち，ＧＰＭＳＰ省令１０条１項（西乙Ｄ１５＝東乙Ｈ１３）は使用成績調査に関して，「製造業者等は，使用成績調査…を実施する場合には，市販後調査業務手順書に基づき，当該使用成績調査又は特別調査の目的を十分に果たしうる医療機関に対し，当該使用成績調査…の依頼及び契約を文書により行い，これを保存しなければならない。」とされており，「使用成績調査の目的を十分に果たすことができる医療機関」を選ばなければならず，文書での契約も要求されてい

ることから，使用成績調査の中でも最も厳格な全例調査においては，必然的に対象医療機関は限定されてくることになる。

そうすると，特に抗がん剤のように他の医薬品に比較して毒性の強い医薬品を全例調査の下で販売しようとすると，それに応えられる程度の専門性をもった医療機関に限定されることになるから，全例調査を付すことによって，専門性を有する医療機関による慎重な使用を確保することができる。

(3) これまでの薬剤も適正使用の位置づけで全例調査が付されてきたこと

これまでの薬剤を見ても，適正な使用を確保するとの観点から全例調査が付されていることが認められる。

① 例えば，「アラノンＧ」（西甲Ｐ１０７＝東甲Ｅ１１），「ネクサバール錠」（西甲Ｐ１０８＝東甲Ｅ１２），「ノベルジンカプセル」（西甲Ｐ１０９＝東甲Ｅ１３），「アクトネル錠・ベネット錠」（西甲Ｐ１１０＝東甲Ｅ１４）の各審議結果報告書には，すべて「本剤の適正使用に必要な措置を講じるため，全例調査を行うことを承認条件とした。」との記載があり，全例調査は適正使用措置を講ずる前提として捉えられている。

② 「ベルケード注射用３mg」についても，薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会での審議において，事務局から「本剤の承認に際して，十分な製造販売後の対応を行うことが必要であると考え，治療開始初期に，患者を入院環境下に置き，慎重な観察を行うことや，全例調査による薬剤の使用のコントロール，並びに肺障害等の重篤な有害事象の収集及び迅速な情報提供が必要と判断し，申請者に平成１６年７月９日指示を行っております。」と説明されている。すなわち，全例調査を「薬剤の使用のコントロール」の手段として捉えている（第二部会議事録（西甲Ｐ１１１＝東甲Ｅ１５）。

同様に，「ゾメタ注射液４mg」の医薬品第二部会での審査においても，

全例調査を付することに関して，事務局から「適正使用推進の位置付け」として説明されている。（第二部会議事録（西甲Ｐ１１２＝東甲Ｅ１６）。

③　「Ｓ－１」の市販後使用成績調査に関する論文（西甲Ｆ３６＝東甲Ｇ４５）のｐ５３左欄の１７行目に，「本調査は規制当局との十分な話し合いに基づいて計画されたものであり，本剤市販後の適正使用を図ることを目的としている。」と記載されており，報告者であるがんの専門医は，全例調査を「市販後の適正使用を図ることを目的とする」と記述している。

(4) 実際に副作用リスクの低減につながること

全例調査により，実際に副作用リスクの低減につながることも明らかになっている。例えば，イリノテカンは，治験時（効能追加時を含む）において１２４５例に投与され因果関係が否定できない死亡症例が５５例認められたことなどから，１９９５（平成７）年９月の一部変更承認時に，再審査期間が終了するまでの間，本剤を投与された全症例を調査することが承認条件として付され，厳重な管理のもとで使用されるようになった。これにより，発売以降１９９７（平成９）年３月末までに，５４４５例に使用されたが，本剤による副作用との因果関係が否定できない死亡症例は４２例に止まっており，死亡率は5分の１以下に減少したのである（西甲Ｐ２０の２・２枚目＝東甲Ｌ３３の１）。

この例を見ても，全例調査が実際に副作用リスクの低減につながることは明らかである。

(5) 小括

このように，全例調査は，これを行うことによって医薬品の可及的安全性確保が図りうるものであって，副作用リスクの低減につながる有効な方法で

ある。実際に，これまでも当該医薬品の適正使用を図ることを目的として全例調査が行われてきたのである。

3　平山証人の証言の誤り

この点，大阪地裁において平山佳伸証人は，市販後安全対策について「適正使用型」と「有用性確認型」があると分類し，全例調査は「有用性確認型」の安全対策であって市販後の使用を限定することが目的ではないという趣旨を述べ，イレッサについて全例調査を行わなかったことの正当性について証言している（西平山証人主尋問調書ｐ４６＝東甲Ｌ１９７）。

しかし，前項で整理して述べたように，全例調査は，これを行うことによって医薬品の副作用リスクの低減につながる有効な方法であり，実際にも当該医薬品の適正使用を図ることを目的として全例調査が行われてきたのである。

なお，全例調査は，市販後使用成績調査として行われるものであるところ，使用成績調査に関する規定（薬事法１４の４の４項・６項，ＧＰＭＳＰ省令第２条3）においても，使用成績調査について平山証人の証言のような限定は全くなされていない。

このようなことを考えれば，平山証人の証言はその前提において全くの誤りであって，その証言内容によって，イレッサについて全例調査を不要とする根拠とは到底なり得ないものである。

4　イレッサについて全例調査が行われるべきであったこと

(1)　全例調査を実施すべき基準

全例調査を実施すべき基準として，２００５（平成１７）年3月２４日に実施された第４回イレッサ検討会において，当時厚生労働省の安全対策課長であった平山佳伸証人は，「いままで全数調査をかける医薬品の種類というのは，大体どういうケースがあるかを考えていきますと，いちばん多いの

は，国内のデータが少ないというケースがあります。特に抗癌剤の中でも，患者数があまりにも少なく，どちらかと言いますと海外のデータを主体に審査をされて，日本人のデータがかなり希薄であるというケースでは，最初に日本人での安全性，有効性のデータを早く取るという観点から，全数を把握，フォローしていって，その結果をデータとして作り上げるというケースがあります。もう１つは，かなり使い方が難しいというか，特に細胞毒性の強いものについては，副作用が明らかに出るだろう。特に抗癌剤ですと，ほぼ数十パーセントの確率で副作用が出てきます。その中でも重篤な比率が高いものについては，その副作用の様子を早く集めようということで，全数調査をかけるという対応をされておりました。一律新しい薬であれば，全数ということではありませんでした。」と説明している（西甲Ｋ７＝東丙Ｅ６の１３）。

この説明の要点を整理すると，以下の２点となる。

① 承認の前提となった臨床試験データが基本的に海外のものであって，日本人のデータが少ない場合に，日本人のデータを早期に収集するため実施する。

② 使用方法がむずかしい場合，細胞毒性が強い場合，重篤な副作用が予測される場合に副作用情報を早期に収集するために実施する。

この点について，平山証人は，これは記憶に基づいて過去の前例を紹介したものであって，全例調査を行う場合の基準を示したものではない旨を証言している（西平山証人主尋問調書ｐ４６＝東甲Ｌ１９７）。しかし，上記は当時社会問題化していたイレッサに関する検討会における安全対策課長としての発言であって，その発言内容を矮小化する平山証人の証言は全く信用できない。また，実際にも上記１１の全例調査を実施した薬剤については，この①②のいずれかに該当しており，これが全例調査の基準となっていたことは，これまでの実績からも明らかである。

(2) イレッサにも前記全例調査の基準が当てはまること

そして，以下のとおり，この①②の観点からは，イレッサについても当然に全例調査が行われなければならなかったことが明らかに認められる。

ア　①データが少ない場合に該当すること

(ｱ) そもそも，イレッサの承認前の臨床試験における安全性に関する日本人データは１３３例しかなかった。

(ｲ) これに対して，抗がん剤である塩酸イリノテカンでは承認前の日本人データは４１５例（西甲Ｐ７７・新医薬品承認審査概要（ＳＢＡ）№1 Ｐ４７＝東甲Ｌ１４５）であったが，全例調査が行われた（西甲Ｐ２０の３＝東甲Ｌ３３の１）。

同様に，抗がん剤であるＴＳ－１の承認前の日本人データは５７８例であった。但し，胃癌での治験症例数は１２９例であり（西甲Ｐ８１＝東甲Ｌ１９９），市販後の安全性に関しては十分なものとはいえないことから，厚労省は，市販後３０００例全例の，特に安全性に関する調査を企業側の責任で行うよう市販後全例調査を指示した（西甲Ｆ３６＝東甲Ｇ４５）。

イ　②重篤な副作用が予測される等の場合に該当すること

(ｱ) また，第２章，第２節イレッサの市販前の安全性評価の項で詳しく述べたように，イレッサについてはそのドラッグデザインから肺毒性が予測され，非臨床試験の段階からその毒性は示され，臨床試験やＥＡＰにおける症例では現実に間質性肺炎の症例が死亡例までもが何例も確認されていた。加えて，日本が世界初の承認であって，それまでの抗がん剤と異なって先行する海外での市販後の知見も一切なかった。

また，一定の間隔を置いて静脈注射で投与される抗がん剤によって起こる間質性肺炎は，発現した時に血中に薬剤がほとんどないため危険性は低いのに対し，イレッサは経口抗がん剤で毎日服用するため，間質性肺炎が起こったときにイレッサの血中濃度はピークとなっており，非常に危険であるといえる（西福島証人主尋問調書Ｐ＝東甲Ｌ１０４）。

(ｲ) これに対して，A型ボツリヌス毒素製剤・ボトックス注１００も全例調査が承認条件とされている（西甲Ｐ３０の１＝東甲Ｌ２１）ところ，同剤にあっては平成１０年度の厚労省医薬品特別部会において，国内治験では死亡例はないと判断されたものの，海外で死亡例が確認されていることなどを理由に，全例調査を行うことを条件として承認することとされた経緯がある（西甲Ｐ３０の２・３枚目２６行目以下・３６行目以下＝東甲Ｌ４２）。

さらに，抗がん剤であるいわゆるＴＳ－１も，治験中に治療関連死がなかった（西甲Ｆ３６・Ｐ５３左欄の９行目＝東甲Ｇ４５）にもかかわらず，前項で述べたように全例調査が行われたのである。

ウ　小括

このように考えれば，イレッサについても，全例調査の基準として，①承認前の日本人データが少なかったこと，また，②重篤な副作用が予測される等の場合に該当することは明らかであり，全例調査を行わなかったことに全く合理的理由は見出せない。

(3) まとめ

以上のとおり，イレッサについては，全例調査が実施されなければ販売してはならず，この点において販売上の指示の欠陥が認められる。

原告側証人として証言した，京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専

攻薬剤疫学分野の福島雅典教授は，厚生労働大臣に宛てたイレッサに関する「意見書」（西甲Ｅ１５＝東甲Ｌ２３）中において，「イレッサによる薬害には，これまで日本において薬害を引き起こしたあらゆる要因が全て集約されているといっても過言ではない」としたうえで，全例登録調査が実施されるべきであった旨を指摘している。

また，Ｓ－１市販後使用成績調査についての専門医の論文（西甲Ｆ３６＝東甲Ｇ４５）においても，「昨今，肺がん領域で承認されたgefitinibでは，このような市販後の全数調査を行わず，残念ながら市販直後に間質性肺炎による死亡例が多発して社会問題化した。承認申請試験での１００例程度の経験では，このような危険性が十分認識できなかったという事実とともに，少なくとも市場への導入の際に慎重な安全性モニタリングを行っていれば，より早期に間質性肺炎の問題に気付き適切な対処がなされたものと考えられる。」と論じられている（Ｐ５６右欄１６行目）。このようながん専門医の見解も原告らの主張の正しさを裏付けるものである。

第３　使用限定

１　意義

使用限定とは，薬剤そのものの毒性が強いなどの理由で重篤な有害事象が発生する可能性がある場合や，薬剤の使用方法に一定の危険性を伴ったり特殊な技術を要する場合などについて，入院による適切な管理を義務付けたり，技術や薬剤知識・経験の点において習熟した医師による投与を義務付けるなどの必要な措置を講じることをいう。

このように，使用限定は，薬剤の使用方法や使用医師・医療機関を限定することによって，可及的に副作用リスクの低減を図ることを目的とするものである。

２　過去に使用限定の付された薬剤

イレッサの販売以前から多数の抗がん剤で使用限定が付されており，特に，非小細胞肺がんにおいてプラチナ製剤と併用される標準的な治療薬であるパクリタキセル，ゲムシタビン，イリノテカン，ビノレルビン，ドセタキセルは，その全てに使用限定が付されていた。具体的には，各添付文書において，緊急時に十分に対応できる医療機関での使用，癌化学療法に十分な経験を持つ医師の使用などに限定することとされていた。更に，イレッサ承認の直前に承認されたアムルビシンも同様であった（以上，西甲Ｐ１４４の１～５＝東甲Ｌ１８５の１～５，西甲Ｐ３４＝東甲Ｌ３０）。

また，抗がん剤以外でも，ビスダイン静注用１５㎎，レザフィリン・注射用レザフィリン１００㎎，エピペン注射液０．３㎎・エピペン注射液０．１５㎎，ボトックス注といった薬剤で使用限定が付されていたのであった。

３　使用限定を付さなかった販売上の指示の欠陥

イレッサは，上記のように様々な点から，その毒性の強さが示され，患者の死を含む重篤な間質性肺炎等の肺障害という有害事象の発生が，承認時である平成１４年７月５日の時点で既に予測されていたにもかかわらず，その承認にあたって当初何らの使用限定も付されなかった（添付文書第１版（西甲Ａ１＝東甲Ａ２））。

先に述べた使用限定例のうち，有害事象の発生が予測されたビスダインについては，その有害事象の程度がイレッサほど重篤ではないにもかかわらず，「本剤による光線力学的療法についての講習を受け，本剤使用に関わる安全性及び有効性について十分に理解し，本剤の調整，投与，レーザーによる光照射に関する十分な知識・経験のある医師のみによって使用される」，「一定期間の入院管理」などの使用限定が条件とされている。

このような例から見ても，イレッサについては，承認時には致死性の間質性

肺炎を含む肺障害というビスダインよりもはるかに重篤な有害事象の発生が予測されていたのであるから，少なくともビスダイン並みの「抗がん剤についての十分な知識と経験を持つ医師・病院による投与」，「一定期間の入院管理」などのような使用限定がなされるべきことは当然であった。

しかしながら，イレッサについての重篤な副作用死の事例が多数報告されて緊急安全性情報が出された２００２（平成１４）年１０月１５日の段階でもまだ，上記のような使用限定は付されず，ようやく第１回ゲフィチニブ安全性問題検討会（同年１２月２５日開催）で，「経験をもつ医師が使用するとともに，緊急時に十分に措置できる医療機関で行うこと」，「投与開始後４週間は入院又はそれに準ずる管理の下で使用する」という，使用限定に関する意見が出された（薬食審医薬品等安全対策部会平成１５年２月７日議事録（西甲Ｌ５５＝東甲Ｌ７７））。これを受けてようやく添付文書第４版（西甲Ａ４＝東甲Ａ５）で上記使用限定が付されるに至ったのである。

実際，日本肺癌学会の「ゲフィチニブ使用に関するガイドライン」（平成１７年３月１５日作成）の「適応」の欄にも，「肺癌化学療法に十分な経験をもつ医師が使用するとともに，投与に際しては緊急時に十分に措置ができる医療機関で行うこと」と規定されており，上記の使用限定の内容が実質的に記載された。

イレッサの承認時に上記使用限定が指示されていれば，医師は投与を決定するにあたって慎重になったであろうし，患者が安易にイレッサを選択することも回避できた。また，入院管理により，副作用たる間質性肺炎等の肺障害の兆候が現れた場合であっても，早期発見と迅速な対応が可能となり，イレッサで実際に起きたような副作用被害の頻発などという事態は相当程度回避できたものである。

イレッサについては，承認時に，「抗がん剤についての十分な知識と経験を持つ医師・病院による投与」，「一定期間の入院管理」などの使用限定が行わ

れなかった結果，深刻な被害の拡大につながったのである。この点においても，販売上の指示の欠陥が認められる。

第６　結論

以上のとおり，イレッサについては，全例調査を行わなかったこと，及び，使用限定を行わなかったことのいずれの観点からも，販売上の指示の欠陥が存在することは明らかである。

第７節　不法行為責任

第１　製薬会社の安全性確保義務

１　製薬会社が高度な安全性確保義務を負うこと

医薬品は，生体にとって異物であることを本質としており，医薬品の使用により生命，身体に危険が生ずる可能性を常に内包するものである。また，一般の患者はもとより医師であっても，全ての医薬品について正確な知識を保有することは不可能であるのに対し，製薬企業は，一方で，製造，輸入，販売過程を排他的に独占し，かつ毒性に関する情報の収集と分析をなすのに十分な能力を有しており，他方で，本質的に危険性を内包する医薬品を製造，輸入，販売することで莫大な利益をあげている。

このようなことから，製薬企業は，医薬品の製造，輸入，販売等にあたって，医薬品の安全性を確保すべき極めて高度の安全性確保義務を負っており，それは，世界的に見ても最高の学問水準，最高の技術水準をもって国内外の文献を調査し各種試験を行うなどの方法をもって実現されなければならない。

かかる安全性確保義務の内容は医薬品の開発，製造段階から販売，使用後の段階までにわたる広範なものである。

この製薬会社の広範かつ高度の安全性確保義務は，これまでの数々の薬害判例（東京高等裁判所昭和６３年３月１１日・判例時報１２７１号ｐ４００（クロロキン訴訟東京高裁判決），大阪地方裁判所平成１８年６月２１日・判例タイムズ１２１９号ｐ６４（Ｃ型肝炎訴訟大阪地裁判決）等）や薬害事件での裁判所の所見等で確認されてきたところである。

２　安全性確保義務の内容

(1)　販売開始にあたっての安全性確保義務の内容

このような高度の安全性確保義務の内容として，まず，製薬会社は，医薬品の販売開始に先だって，各種試験を行うとともに，文献及び外国での使用実態などの積極的調査を行い，当該医薬品の有効性及び有用性を確認しなければならない。かかる確認を行わずに医薬品を販売することは許されない。

それだけではなく，上記のような各種試験や積極的調査の結果をふまえて，当該医薬品に副作用の危険性が認められる場合には，その危険性をできる限り減少させるために最善の安全性確保措置を講じなければならない。添付文書等による適切な指示警告，適応の設定，必要に応じた医師・医療機関等の限定等などである。そのような安全性確保措置を講ずることなく医薬品を販売することもまた許されることではない。

そして，以上述べた有効性及び有用性の確認，並びに危険性減少のための安全性確保措置については，世界的に見ても最高の学問水準，最高の技術水準をもって行わなければならない。

これらが行われない場合，製薬企業としての高度の安全性確保義務が尽くされたとは到底評価しえないのである。

(2) 販売開始後の安全性確保義務の内容

製薬会社は，医薬品の製造，販売後にも，当該医薬品の有効性及び危険性情報を常に収集，調査，検討しなければならず，それにより当該医薬品の品質，有効性，安全性に疑問等が生じた場合には，その問題の程度に応じて，迅速に，販売停止・回収，あるいは，少なくとも警告等の適切な措置を取らなければならない。

中でも，収集した医薬品の副作用等の危険性とその回避措置に関する情報については，健康被害等をできる限り防止するために，患者や医療従事者に向けて，正確かつ十分な情報として逐次的速やかに提供される必要がある。医薬品は情報と一体となって初めて適正使用が可能となるのであり，このよ

うな情報提供，警告が行われることにより，患者や医療従事者は，その危険性を回避することが可能となる。

製薬企業が市販後に患者や医療従事者に対して行う注意喚起のための手段として，もっとも迅速で効果的な方法は「緊急安全性情報」の配布である。

特に，市販後に致死的な副作用が報告され，このことについて注意を喚起することが求められる場合には，迅速な緊急安全性情報の発出とこれに続く添付文書の改訂が必要であり，適切な時期にこれらを行うことを怠った場合は，製薬企業としての高度の安全性確保義務に反することとなる。

第２　安全性確保義務に反する被告会社の姿勢

１　はじめに

以上をふまえて，被告会社の不法行為責任について具体的に論述するに先立って，被告会社には，様々な点において，自らが負っている医薬品安全性確保義務に反する姿勢が認められることについて指摘しておく。

本章第５節（宣伝広告の欠陥）で具体的に述べたとおり，被告会社は，イレッサを非小細胞肺がん治療における画期的な分子標的薬と位置づけ，第Ｉ相試験が終了したに過ぎない段階から医療現場の期待を煽るような宣伝を繰り返していた。特に，２００２（平成１４）年１月の日本での承認申請後は，まだ承認を取得していないにもかかわらず，小冊子や雑誌を次々と発行するなどしてイレッサの効果や安全性を強調する宣伝広告を行っていた。

被告会社は，このような積極的な宣伝広告を行う一方で，イレッサの危険性を示す間質性肺炎等の副作用に関して，自ら適切かつ十分な検討を行い，また適切に国への報告を行うということを怠っており，そこには，自らに課せられた安全性確保義務に完全に反する姿勢が認められる。以下，具体的に指摘する。

２　副作用報告における安全性確保義務に反する姿勢

まず，治験ないしＥＡＰからの副作用報告において，医師からの副作用情報を適切に検討評価するとともに，積極的に情報を収集して報告するという姿勢が全く見られなかった。これは，下記のような点からも明らかである。

(1) 不当な企業意見

被告会社は，主治医からの副作用情報に企業意見を付して報告するにあたり，それがイレッサの副作用であることをできるだけ消極的に解する態度に終始していた。これは，各報告における担当医の意見と企業意見とを比較すれば明らかである。このような態度だけからも，被告会社が，製薬企業として課せられる安全性確保義務の重要性を自覚せず，利益追求しか考えていなかったことを示すものである。

(2) 副作用報告の不当な取り下げ

被告会社は，副作用とイレッサとの関連性や重篤性に関して消極的な方向に主治医意見が修正された症例については，直ちに取り下げ報告を行っていた。しかし，かかる取り下げについては，濱証人も指摘するように，取り下げの経緯が不明，あるいはその理由が不可解であって，いずれも副作用症例として取り扱わなければならないものと認められる。この点は，第２章第２節第５において指摘したとおりである。

この点について，具体的に下記のような事例から見ても，被告会社は，審査センター等が検討するうえで最低限必要な程度の取下げの根拠すら示しておらず，その報告内容からは十分な検討を行ったうえでの修正とは認められない。

ア　審査センターがイレッサによる間質性肺炎発症例とした，いわゆる「海

外４例」の１例（乙Ｂ１３－３，丙Ｂ５－５０）について，当初は間質性肺炎の死亡例として報告されたものを，後に「死に至る事象」であることを否定して報告要件に該当しないとして取り下げ報告をしている。

ところが，その追加報告内容を見ても，死亡診断書の死因が肺癌であったこと，担当医の追加意見として「ＩＬＤはＺＤ１８３９と関連しているが，病勢進展とも関連しているかもしれない」とされているのみである。担当医意見から明らかなように，死亡との関連も完全に否定されてはいないのである。

更に，死亡に至るおそれのある副作用かどうかは，その事象が起こった時点で実際に患者が死の危険にさらされていたかどうかによって判断されるべきところ（西丙Ｄ３＝東丙Ｈ３ｐ１９３３），この点を肯定した初回報告を修正すべき何らの情報も記載されていない。

イ　また，「海外４例」から取り下げ報告がなされたもう１例（乙Ｂ１３－４，東西丙Ｂ５－８）に至っては，関連性の否定へと担当医意見が修正された根拠となる事実は全く報告されていない。

ウ　国内３例目の症例については，間質性肺炎の「死亡のおそれ」のあった症例として初回報告がなされていた。しかし，その後の剖検により間質性肺炎の所見が確認されなかったことをもって，被告会社は，原疾患の進行によるものとして報告を取り下げた。しかし，そこで書かれている担当医の意見は「本病変」とイレッサの関連性を否定したものであって，臨床経過において明確に記載されていた間質性肺炎自体のイレッサとの関連性を否定したものとは認められない（西丙Ｂ５－４４（東未提出））。

(3) 重要症例についての積極的追加情報報告の懈怠

被告会社は，上記のような不当な取下げ報告を行っていた一方で，初回報告で詳細が不明な症例につき，「追加情報収集中」などとしたまま適切に追

加報告を行わなかったことも認められ，これも安全性確保義務に完全に反する姿勢と言わなければならない。

ア　ＩＤＥＡＬ１試験からの国内１例目の症例については，死亡のおそれに該当する間質性肺炎発症例として２００１（平成１３）年２月９日付けで審査センターに報告され，そこでは，顕微鏡による検査予定が記載され，「追加情報入手中」とされていた。しかし，その追加情報の入手日は８ヶ月後の同年１０月１７日であり，更に半年後の２００２（平成１４）年４月５日に至るまで被告会社は追加報告をしなかったのである。その追加情報は，顕微鏡検査によりＤＡＤの特徴が見られ，転帰が「未回復」に変更となったというものであって，イレッサの危険性の検討において極めて重要な情報であった。それにもかかわらず，被告会社は，審査センターの照会を受けてその回答を提出せざるを得なくなる時期まで，このような重要情報の追加報告を怠っていたのであった（以上，丙Ｂ１－１－１，２）。

イ　また，呼吸困難で死亡したアメリカの症例についても，２００２（平成１４）年１月１５日の初回報告時点では，既往症等が不明とされ，担当医の意見も未入手で，「追加情報を収集中である」とされていた。しかし，その後に追加報告がなされた形跡はない（丙Ｂ３－１１５）。

　なお，この症例は，イレッサ投与から２週間後に「間質性肺炎の増悪による呼吸困難の増悪のため入院」し，ステロイド剤を含む治療を受けたものの死亡したものである。イレッサによる間質性肺炎発症例，あるいは既存の間質性肺炎を増悪させた例であることが疑われ，イレッサによる間質性肺炎の危険性を判断するにあたって詳細な検討がなされる必要があったという意味でも重要な症例である。

３　審査過程における副作用を認めようとしない姿勢

被告企業は，審査過程においても，安全性確保義務に反して，副作用症例を認めようとしない姿勢に終始した。

具体的には以下のとおりである。

(1) 申請時に間質性肺炎の副作用を無視していた

審査センターが間質性肺炎発症例と認めた１０例に限って見ても，承認申請がなされた２００２（平成１４）年１月２５日以前の段階で，被告会社は，ＩＤＥＡＬ１試験からの国内２症例（乙Ｂ１２－３，同４），海外４例のうち４例目の症例（取り下げ理由が不明であることは上述のとおり）という間質性肺炎報告例を把握していた（乙Ｂ１３－４，丙Ｂ５－８）。

ところが，被告会社は，申請にあたって提出した添付文書案（乙Ｂ１５）において間質性肺炎について全く記載をせずに無視した。

また，申請資料概要（西丙Ｃ１＝東丙Ｄ１）を見ても，間質性肺炎の副作用について検討した内容が全く記載されていない。

(2) 照会に対して合理的理由もなく関連性を否定した

その後，審査センターからの死亡例及び間質性肺炎例についての照会（乙Ｂ１２，照会事項ト－５）に対しても，国内３例の全てについてその因果関係を否定的に捉える意見を付して回答した。

しかし，そのような回答に合理的理由はなかったため，審査センターにより受け入れられることはなく，間質性肺炎を添付文書に記載することを指導され，ようやく記載することになったのであった。

先に指摘した副作用報告における安全性確保義務に反する姿勢なども考えれば，このような間質性肺炎の副作用を認めない被告会社の姿勢もまた大きな問題であった。

４　不当な情報操作

更には，上記ト－５の照会において，被告会社は，症例に関する担当医の意見を曲げて回答するという極めて不当な対応すらとっていた。下記のとおり指摘する。

(1) 国内１例目について

本症例は，副作用報告制度に則り，２００１（平成１３）年２月９日に初回報告が行われ，２００２（平成１４）年４月５日に追加報告が行われている（丙Ｂ１－１－１，２）。上記照会への回答は，追加報告の直前である３月２９日である。

この追加報告にかかる情報は前年である２００１（平成１３）年１０月に入手していたものであり，照会に対しては，追加報告（丙Ｂ１－１－２）をそのまま回答として提出すれば良かった。少なくとも，追加報告と照会回答とは同一内容でなければならなかった。

ところが，照会への回答（乙Ｂ１２－３）では，被告会社は，上記追加報告を提出することなく，わざわざ追加報告部分の字体を変更して初回報告との区別がつかないようにし，更に，死亡との関連性を否定した初回の担当医意見と修正意見との文章の順番をあえて入れ替え，死亡との関連性を否定した初回意見を一連の文章の最後に持ってくるという不当な情報操作を行って回答した。

(2) ＩＤＥＡＬ１死亡例について

ＩＤＥＡＬ１試験においては，急性呼吸不全で死亡したベルギーの女性の症例（丙Ｂ３－１０）が唯一のイレッサによる死亡例とされている。

この症例の副作用報告において，２００１（平成１３）年１月の初回報告では担当医のコメント未入手とされていたが，同年３月の追加報告では，

「鑑別診断には及んでいないがＺＤ１８３９との関連性があると考えている」との担当医の意見が付されていた。

ところが，被告会社は，申請資料において，この症例について主治医が因果関係を判断しなかったために規定上因果関係ありとした旨の記載をした（西丙Ｃ１＝東丙Ｄ１。例えば，ＩＤＥＡＬ１の死亡例についてまとめたｐ４７８）。更に，上記のト－５による臨床試験死亡例に関する照会に対しても，担当医が因果関係を判断できないと考えたなどと上記と同様の回答をした。

そればかりか，上記照会回答において，被告会社は，死亡症例を整理した表の上記症例の担当医コメント欄に「急性呼吸不全との因果関係は判断できないと考える」という具体的なコメントまで記載した（乙Ｂ１２－１，ト－５－２の頁の２番目の６２歳白人女性の欄）。

これらは，関連性を肯定した上記担当医の意見に反する内容である。上記のとおり，被告会社は，申請より１年近く前の時点で上記担当医コメントを得ていたのであるから，あえて事実に反する記載により審査センターに回答したと評価されるべきである。

5　小括

以上，本件訴訟に現れている限られた情報だけからでも，被告会社に，製薬企業として課せられていた医薬品安全性確保義務の重要性を正しく理解し，その義務を履行しようとしていた姿勢がないことは，十分に明らかとなっている。

被告会社は，このように副作用報告に対する不当な報告姿勢をとる一方で，既に指摘したように，副作用が少なく安全な抗がん剤であるいう宣伝を行っていたのであり，安全性確保義務の違反は著しいと言わざるを得ない。

以上を踏まえて，被告会社の不法行為責任について，以下において具体的に

論じる。

第３　不法行為責任の成立要件

１　過失

本準備書面第２章，第２節で詳しく述べたとおり，イレッサによる致死的な急性肺障害・間質性肺炎の発症は，イレッサそのものが本来的に前提としたＥＧＦＲ阻害薬としてのドラッグデザインからも十分に予見可能であったものであり，また，非臨床試験・臨床試験の結果からも十分に予見可能であった。

さらに，イレッサ承認以前から，多くの致死的な急性肺障害・間質性肺炎の発症例が，臨床試験，ＥＡＰにおいて報告されていたのであり，被告会社は，イレッサによって致死的な急性肺障害・間質性肺炎を発症する場合があることを十分に認識していた。

したがって，被告会社は，イレッサを販売すれば，これを使用する原告ら患者に致死的な急性肺障害・間質性肺炎を発症することを予見することができ，かつその販売行為によって原告らに損害を与えたものであるから，被告会社には過失があると言える。

２　違法性

もっとも，医薬品の場合，一定の副作用の発生は不可避であるから，予見可能な副作用被害を発生させた場合であっても，安全性を上回る十分な有効性が認められることにより有用性が認められ，且つ，予見可能な副作用に対して十分な安全性確保措置が取られている場合には，違法性が阻却される。

すなわち，まず，医薬品の販売が正当化されるためには，当該医薬品にその副作用，危険性を上回る有効性が確認され，有用性が認められることが必要である。また，有用性が認められる場合であっても，副作用被害の発生は最小限にとどめるべきであるから，製薬会社には，副作用被害の発生及び拡大を防止

するため最善の安全性確保措置をとることが求められる。

よって，有効性及び有用性が認められ，かつ最善の安全性確保措置がとられている場合には販売行為の違法性が阻却されることになる。

3　有効性・有用性の主張・立証責任

(1) 有効性及び有用性が認められることは，被告会社の行為の違法性を阻却する事由であり，被告会社が主張・立証責任を負う（スモン訴訟福岡地裁昭和５３年１１月１４日判決（判例時報９１０号３３頁）参照）。

実際上も，イレッサの有効性及び有用性についてもっとも多くの情報を保有しているのは被告会社であり，しかも「企業秘密」を盾にその多くを独占しているのであって，被告会社と原告らとの間には，現実に保有する情報量においても，調査能力においても，格段の差がある。そのような状況の下で，「有効性ないし有用性がないこと」の立証責任を原告らに負わせることは，まさに「悪魔の証明」を求めるものであって，原告らに不可能を強いるものといえる。したがって，有効性・有用性の主張・立証責任は被告会社に負担させるのが公平にもかなう。

(2) また，医薬品の有効性及び有用性概念の特質からしても，その立証責任は被告会社が負担すると解しなければならない。

すなわち，医薬品は人体にとって異物であり，有効性が認められる場合に初めて人体への適用が正当化される。そのため，医薬品評価や薬事行政においては，有効性があると主張する者（すなわち，製薬会社）が，臨床試験により有効性を証明すべきであるとされている。したがって，「有効性がないこと」の立証を求めることは，このような医薬品評価や薬事行政における考え方に反する。

また，上記のような考え方に立つ故に，臨床試験は医薬品の有効性を証明

するために行われ，有効性を証明しえたものだけが公表される。そのため，字義通り「有効性がないこと」を証明することは，実際上きわめて困難である。これに対し，製薬企業は，有効性についての証明資料が十分に存在すると判断したからこそ当該医薬品を製造販売したのであるから，真に有効性が確認されているなら、その証明は容易なはずである。

同じく有用性についても，これが積極的に認められて初めて医薬品の人体への適用が正当化されるものであり，医薬品評価や薬事行政において，有用性があると主張する者がこれを証明すべきであるとされている。

このような有効性及び有用性概念の特質からも，その主張・立証責任は被告会社が負担すると解すべきである。

(3) なお，仮に「有効性がないこと」ないし「有用性がないこと」の立証責任を原告が負担するとの立場に立つとしても，その立証すべき内容については，やはり有効性・有用性概念の性質に即して考えなければならない。

ア　有効性について

前述のとおり，医薬品は有効性が認められて初めて使用が正当化されるものであり，その有効性は科学的に証明されることが必要とされる。すなわち，有効性が科学的に証明されない場合には有効性は存在しないものとみなされ，医薬品の使用は許されない。

したがって，「有効性がないこと」の立証の内容は，「有効性が科学的に証明されていないこと」で足りる。

イ　有用性について

また，有用性が認められるためには，有効性を上回る危険性がなければならないが，「有効性を上回る危険性がない」というためには，副作用の危険性について適切かつ十分な調査・研究を行ったことが前提となっていなければならない。

したがって，

① 被告の調査・研究が適切かつ十分なものではなかったこと

② 被告の調査・研究から有効性を上回る危険性がないと判断することが科学的に妥当ではないこと

を証明できれば，原告の「有用性がないこと」の立証がなされたと解すべきである。

ウ この点，薬害肝炎訴訟東京地裁判決（平成１９年３月２３日，判例時報１９７５号５２頁）は，次のように判示し，事実上，有効性及び有用性の主張・立証を被告側に求める考え方をとっている。

「製薬会社は開発・製造・販売の各段階において医薬品の有効性及び副作用リスクについて，十分な調査・研究及び情報収集・分析を行うことが期待され，医薬品に関する情報はすべて製薬会社の手中にあること，医薬品の製造承認手続等における医薬品の有効性及び安全性に関する資料はすべて行政庁が保持していること，他方で被害者の側にはこれらの情報にアクセスし，分析する術がないことを考慮するならば，被害者の側で，医薬品により適応症に比して看過しがたい副作用が発生していることを主張・立証すれば，製薬会社及び国において，副作用の危険性を上回る有効性があることなど，自らの意思決定を裏付ける根拠や資料を提出して，反証する必要があり，これを怠る場合は有用性を欠くことを事実上推認し得るとするのが相当である。」（前掲判例時報ｐ１３４）

第４ 具体的な被告会社の過失責任

１ イレッサを販売したことによる過失責任

(1) Ⅱ相承認と薬事法１４条との関係

前述のとおり，被告会社は，イレッサによる急性肺障害・間質性肺炎という極めて重篤な副作用の発生を十分に認識しながら，敢えてイレッサを販売

し，原告らに損害を与えたのであるから，被告会社には，まず，イレッサを販売したこと自体による過失が認められる。

そして，上記のとおり，医薬品は有用性が認められて初めてその使用が認められるものであり，第Ⅲ相臨床試験を経てその有用性が証明されなければ承認を得られないのが原則である（薬事法１４条）。イレッサ承認当時，抗がん剤については第Ⅱ相試験までの結果によって承認するという取り扱いがなされていたが，これは抗がん剤としての本来的な有効性及び有用性を確認することなく承認し，その販売を認めるものであって，同条の重大な例外である。

詳しくは第４章（被告国の責任）第３節（承認の違法）において後述するが，Ⅱ相承認自体が薬事法１４条に反すると一義的には考えないとしても，同条との関係で販売が適法とされるためには，厳格な要件が必要であり，下記の要件を全て満たさない限り，違法性は阻却されない。

(2) Ⅱ相試験終了段階での販売の適法性

ア　必要性の観点

まずもって，第Ⅱ相試験終了段階で販売することが，一応，がん患者の利益に叶っていると認められることが，必要性の観点から求められる。これは，Ⅱ相段階での販売を認める承認制度の正当化事由であるとともに，この制度の元で承認を得て販売しようとする個別具体的な医薬品においても充たされていなければならないことは当然である。そうでなければ，例外的なⅡ相段階での販売を必要とする前提を欠くのである。

したがって，まず，当該薬に関して，第Ⅲ相試験による有効性の証明までに相当長期間がかかると具体的に見込まれる場合であることが必要である。

また，その場合であっても，承認時点において，当該薬の有効性を証明

できるような第Ⅲ相試験の迅速な実施が担保されていることも必要である。

イ　許容性の観点

Ⅱ相承認段階においては，有効性に関して，Ⅱ相試験の代替指標の結果による本来的な有効性の見込みという極めて弱い判断しかなし得ない。したがって，最低限，有効性に関してはそれが第Ⅲ相試験において肯定される相当の見込みがあることが必要である。また，そうした弱い有効性の確認しかなされていないこととの対比から，Ⅱ相承認では高度の安全性が確保されていることが求められる。相当程度の危険性が認められる場合には，その時点で有効性と安全性とのバランスが欠如することとなり，Ⅲ相試験結果をふまえずにⅡ相段階で販売することはもはや許容できない。

ウ　適法性を欠くイレッサの販売

以上述べたアの必要性・イの許容性のいずれもが，２００２（平成１４）年７月のイレッサの販売段階で認められなかったことは，第２章で検討したとおりであり，また，第４章第３節で整理して述べる。

更に言えば，後記第４章，第２，３項で述べるとおり，被告国は，承認以前に被告会社がＩＮＴＡＣＴ試験において延命効果の証明に失敗したことを認識していたというべきなのであるから，被告会社が，ＩＮＴＡＣＴ試験の結果を具体的に把握していたことは疑う余地はない。その一方で，第１章で述べたとおり，承認前にイレッサによる致死的な間質性肺炎等の症例が集積され，その高度の危険性が具体的に明らかとなっており，被告会社は，そのことを十分に認識していた。にもかかわらず，被告会社は，前記第２で整理して述べたように「安全性確保義務に反する姿勢」に終始していたのであった。要するに，被告会社は，イレッサについて，有効性

の見込みと高度の安全性とのバランスが欠如していることを分かっていたうえで，あえてイレッサの販売を行い，多くの被害を発生させたという他はない。したがって，被告会社がイレッサを販売した行為は違法であり，過失責任が認められる。

２　安全性確保措置を怠ったことによる過失責任

また，以上述べたイレッサ販売自体による責任を捨象しても，被告会社が，イレッサによる間質性肺炎等の副作用被害を最小とするための最善の安全性確保措置をとったことなども全く認められない。したがって，被告会社にはこの点においても過失責任が認められるのである。

具体的には，以下の通りである。

(1)　指示・警告を怠ったことによる過失責任

イレッサについて，間質性肺炎の死亡例があることなどの十分な注意喚起情報，併用療法を禁止する情報，使用医師・医療機関の限定等，様々な指示・警告を欠いたことにより通常有すべき安全性を欠き欠陥があることは先に述べた通りである。この充分な指示・警告を怠ったことは，被告会社の一般不法行為上の安全性確保義務にも違反するものであり，過失及び違法性が認められ，被告会社は過失責任を負う。

なお，　イレッサ販売後，副作用症例報告を受けた後直ちに緊急安全性情報を配布することなどを怠った過失については項を変え，次の第５において述べる。

(2)　適応拡大による過失責任

また，被告会社は，第Ⅱ相試験が行われた患者条件の範囲にイレッサの適応を限定せず，ファーストラインや放射線療法との併用も含めて，第Ⅱ相Ｉ

ＤＥＡＬ試験の患者条件を超えて適応を拡大したものであり，この点においても過失及び違法性が認められ，被告会社は過失責任を負う。

(3) 広告宣伝による過失責任

第３章第５節（広告宣伝上の欠陥）で述べたとおり，被告会社は，イレッサの販売開始以前から，イレッサが画期的な分子標的薬であるとして効果と安全性を強調する広告宣伝を繰り返し行った。

これは，薬事法６６条ないし６８条において禁止される虚偽，誇大な広告，あるいは事前広告等に該当する場合は当然として，それらに該当しなくとも，製薬会社として正確な情報提供を行わず，患者に期待を抱かせてその薬を服用させたのであるから，副作用により死を惹起すれば当然に過失及び違法性が認められ，被告会社は過失責任を負う。

(4) 販売上の指示を怠ったことによる過失責任

承認までに明らかになっていたイレッサの高度の危険性に加えて，日本以外でイレッサが承認されていなかったことなども考えれば，被告会社が，全例調査，入院ないし使用医師・医療機関の限定などの使用限定措置といった販売上の指示を全く行わなかった点においても過失及び違法性が認められ，被告会社は過失責任を負う。

第５　イレッサ販売開始後の不法行為責任

１　イレッサ販売開始後の被告会社の安全性確保義務

前記第１で述べたとおり，製薬会社は，安全性確保義務の内容として，市販後も，当該医薬品の有効性及び危険性情報を不断に収集，調査，検討し，当該医薬品の品質，有効性及び安全性に疑問等が生じた場合には，必要に応じて，迅速に，販売停止・回収，警告等の適切な措置を講じるべき義務を負う。

適格基準を絞って行われる臨床試験と異なり，市販後に薬剤を使用する患者は，年齢や病状，既往症，併用薬の有無などその状況は千差万別であることから，製薬会社は，市販後の積極的に副作用情報を収集し，安全性確保のための措置を迅速に講じなければならない。１例の毒性情報の背後に何倍もの副作用被害者がいることは，薬剤疫学の常識であると共に，わが国の繰り返された薬害の教訓でもある。

特に，イレッサについては，小規模患者群による第Ⅱ相試験が終了した段階で承認がなされたのであるから，大規模な第Ⅲ相試験まで行った場合と比較して，承認前に得られた安全性情報には限界がある。

まして，第２章第２節第５において述べたとおり，承認前の段階において，国内臨床試験を初めとして，海外臨床試験及びＥＡＰも含めて致死的あるいは重篤な間質性肺炎の副作用症例が集積され，市販後に広く臨床に使用された場合の危険性は示されていた（西原告第２準備書面第３＝東原告準備書面（２）第４，西原告第５準備書面第２＝東原告準備書面（９）第２参照）。

その延長で，販売開始からほとんど間を置かずにイレッサによる重篤な副作用が相次いで報告されたことの持つ意味は極めて重大であり，被告企業は，これを深刻なものと受け止め，直ちに必要な措置をとることが不可欠であった。

すなわち，被告会社は，イレッサの承認後間もなく発生したイレッサの間質性肺炎による副作用死亡例を知った時点で，さらに同様の症例がないか調査を尽くすとともに，直ちに，緊急安全性報告を発出して添付文書を改訂するなど安全性確保のための措置を講じなければならなかったのである。

２　イレッサ販売後の被告会社の過失責任

（以下，年月のみの記載は，２００２（平成１４）年を指す。）

(1)　承認直後の死亡報告

イレッサは，７月５日に輸入承認され，７月１６日，特定療養費制度が適

用されて販売が開始された（西平成１６年１１月１日付被告国答弁書ｐ６＝東平成１７年２月１６日付被告会社答弁書ｐ８）。

その直後である７月１８日，最初の間質性肺炎による副作用報告が未回復例として被告会社から国に対してなされた（西平成１６年１１月１日付被告国答弁書ｐ６＝東平成１７年２月１６日付被告国答弁書ｐ４）。これは，１２月２５日に開催されたゲフィチニブ安全性検討会での配付資料Ｎｏ１１の症例③であると考えられる（西丙Ｋ１の１４＝東丙Ｅ１の１４ｐ９）。

同症例は，５月２５日からイレッサが投与され，６月２３日から発熱，６月２９日には４０℃の高熱とＸ－Ｐ上肺炎像を認め，７月２日にイレッサ投与が中止されている。７月３日からステロイドパルス療法が施行されたものの，７月１６日時点では間質性肺炎マーカーであるＫＬ－６は依然として５１５０u/ml（基準値５００以下）と高値であった。７月２６日には一旦軽快傾向と記載されるものの，７月３０日のＫＬ－６は４８９０u/mlと高値であり，８月３日には間質性肺炎再び悪化し，８月７日死亡したとされている。死因としては，担当医により，間質性肺炎の関与も疑われるとされている。

被告会社は，この症例についての情報をイレッサ承認日である７月５日に入手したとされ，国への最初の報告は７月１８日になされたことが示されている。そして，死亡転帰の追加報告は９月１７日付けである（西平成１６年１１月１日付被告国答弁書ｐ６＝東平成１７年２月１６日付被告国答弁書ｐ４）。

(2) 次々続く間質性肺炎の毒性報告

上記症例のほかに，被告国答弁書における主張，及び西丙Ｋ１の１４＝東丙Ｅ１の１４によって把握できるだけでも，西原告第１６準備書面＝東原告準備書面（２８）添付の別表（以下，本項において「別表」という。）記載のとおり，承認後，間質性肺炎・急性肺障害についての情報を，被告会社は

次々と入手し，被告国も報告を受けていた。情報入手件数の累計を表にまとめると次表のとおりとなる。

２００２（平成１４）年	死亡例に至る症例の累積報告数（ア社が報告を受けた時点で，死亡の報告か否かは不明）		回復例の症例の累積報告数	
	ア社	国	ア社	国
8月　6日	6	1	1	0
8月　9日	6	2	1	0
8月１５日	6	2	1	1
8月１６日	6	2	2	1
8月２８日	6	3	2	1
8月２９日	6	3	3	1
8月３１日	7	3	3	1
9月　2日	7	5	3	2

別表記載の情報入手状況の概要を説明すると次のとおりである。

①　すなわち，まず，被告国は，８月６日，市販後第１例目の間質性肺炎による死亡例の報告を受けた（西平成１６年１１月１日付被告国答弁書ｐ６＝東平成１７年２月１６日付被告国答弁書ｐ４，別表の症例(0)）。

②　また，被告会社は７月３０日，同日死亡の症例報告を入手しており（西丙Ｋ１の１４＝東丙Ｅ１の１４ｐ６症例②，被告国への報告は９月１１日），次いで，８月１日には，８月９日に死亡転帰となった間質性肺炎の副作用情報を入手している（西丙Ｋ１の１４＝東丙Ｅ１の１４ｐ３症例①，国への報告は９月２日）。

③　さらに，８月５日には，a)８月９日に死亡転帰となった症例報告（西丙Ｋ１の１４＝東丙Ｅ１の１４ｐ１７症例⑥，国への報告は１０月２１日），b)８月３日に死亡転帰となった症例報告（西丙Ｋ１の１４＝東丙Ｅ１の１４ｐ６９症例(24)，国への報告は１１月１８日），c)８月１５日に死亡転帰となった症例報告（西丙Ｋ１の１４＝東丙Ｅ１の１４ｐ７５症例(26)，国への報告は９月４日）と，３例にわたる間質性肺炎等の副作用情報を入手しており，症例⑥，(24)などは担当医の所見としても，イレッサが原因薬剤として疑われている状況であった。

④　その後も，８月１６日（西丙Ｋ１の１４＝東丙Ｅ１の１４ｐ７３症例(25)），２９日（西丙Ｋ１の１４＝東丙Ｅ１の１４ｐ７８症例(27)）と回復例ではあるが間質性肺炎ないしはその疑いの副作用情報を入手している。

(3) 第Ⅱ相承認後のＩＮＴＡＣＴ報告と薬価収載

このように承認後相次いだ市販後のイレッサの重篤な副作用毒性情報に加え，８月１９日にはＩＮＴＡＣＴ１，２の結果延命効果が証明されなかったという事実が正式に公表された。

要するに，８月１９日時点で，イレッサについては，市販前の致死的な間質性肺炎の症例の集積に加えて，市販後も相次いで致死的もしくは重篤な間質性肺炎が報告される一方で，抗がん剤の真の有効性の指標である延命効果が証明できなかったことが正式に報告され，医薬品としての有効性と安全性のバランスを失する状態に陥っていたのである。

ところが，被告らは，こうした事態に至っても何らの積極的な対応を取らないまま漫然と販売を継続し，８月３０日には，イレッサは薬価収載されるに至った（西平成１６年１１月１日付被告国答弁書ｐ８＝東平成１７年２月１６日付被告会社答弁書ｐ８）。

医薬品は薬価収載により保険適用されると販売量が著しく拡大する。事実

イレッサも薬価収載により，爆発的に売上を伸ばすこととなり（被告会社準備書面４末尾図表において２００２（平成１４）年９月の売上が極端に伸びたことが分かる），これに伴って，副作用死の被害も拡大した。

。

(4) 小括

ア　以上のとおり，被告会社は，すでに８月６日には，イレッサの間質性肺炎・急性肺障害による死亡例（別表の症例(0)）のみならず，本訴訟の証拠関係から知りうるだけでも，すでに２例の死亡例（別表の症例②，(24)）の報告を受けていた。

　また，別表の症例②，(24)については，仮に死亡の報告を受けていなくとも，調査を行えば患者が死亡したことを容易に知りうる状況にあった。

　しかるに，被告会社は，さらなる調査をすることを怠った。

イ　被告会社は，その後もイレッサの間質性肺炎・急性肺障害による死亡報告を受けながら，何ら措置を講じなかった。

ウ　さらに，８月２８日の時点では，症例③，①，⑥においてすでに患者が死亡しており，被告会社は計６例についてイレッサの間質性肺炎・急性肺障害による死亡が発生していることを知っていた，あるいは知ることができた。この時点においても被告会社は，何ら安全性確保のための措置をとらず，間質性肺炎・急性肺障害による死亡被害を拡大させた。

エ　そして，８月３０日には薬価収載し，イレッサの販売量を飛躍的に増やし，間質性肺炎・急性肺障害による死亡被害をさらに増加させたのである。

オ　承認前に集積されていた致死的間質性肺炎の副作用報告に加え，承認後，イレッサの間質性肺炎・急性肺障害による死亡報告を受けた８月６日の時点で，被告会社は，さらに死亡症例がないか調査を尽くさなければならなず，調査をしていれば容易に死亡症例数が相当数に上ることが明らか

になったはずである。被告会社には，被害を把握して，添付文書の改訂，緊急安全性情報の配布などの安全性確保のための手段・方法を講じる義務があった。一刻も早い致死的間質性肺炎の発症と被害の回避措置についての注意喚起が求められていたことに鑑みれば，緊急安全性情報のすみやかな配布を直ちに行うことが必須であった。

しかし，被告会社は，何らの対策を取ることなく，イレッサを薬価収載させて保険適用させ，１０月１５日に至るまで，緊急安全性情報を発することなく被害を拡大させたものである。

以上の点においても，被告会社はイレッサの販売にあたり最善の安全性確保措置をとっていたということはできず，その過失責任を免れ得ないことは明らかである。

第６　まとめ

以上のとおり，被告会社は原告らに対して不法行為責任を負う。なお，以上に述べた各注意義務違反は，単独で又重畳的に被告会社の過失責任を構成するものであり，原告らは，その全てを主張するものである。

第４章　被告国の責任

第１節　はじめに

第１　医薬品承認に関する国の安全性確保義務

薬事法は，医薬品の品質，有効性及び安全性の確保のために必要な規制を行うとともに，指定薬物の規制に関する措置を講ずるほか，医療上特にその必要性が高い医薬品及び医療機器の研究開発の促進のために必要な措置を講ずることにより，保健衛生の向上を図ることを目的とする（１条）。また，医薬品の製造販売業の許可を受けた者でなければ，業として医薬品の製造販売を行うことができず（１２条），医薬品の製造販売をしようとする者は，品目ごとにその製造販売についての厚生労働大臣の承認を受けなければならない（１４条１項）。さらに，薬局開設者又は医薬品の販売業の許可を受けた者でなければ，業として医薬品を販売することができず（２４条），その他，薬事法は，医薬品の製造，販売等について各種の規制を設けている。これは，医薬品が国民の生命及び健康を保持する上での必需品であることから，医薬品の安全性を確保し，不良医薬品による国民の生命，健康に対する侵害を防止するためである。そして，医薬品の製造承認は，用法，用量，効能，効果等を審査して行われ（１４条２項３号），用法，用量の審査に当たっては，治療上の効能，効果とともに，当該用法，用量における副作用の発生とその危険性についても審査し判断しなければならない。このような規制が設けられたのも，副作用を含めた安全性の確保の目的からである。

このような薬事法の目的からすれば，厚生労働大臣は，特定の医薬品の製造の承認等をするに当たって，当該医薬品の副作用を含めた安全性についても審査する権限を有するものであり，その時点における医学的，薬学的知見を前提

として，当該医薬品の治療上の効能，効果と副作用を比較考量し，それが医薬品としての有用性を有するか否かを評価して，製造承認等の可否を判断しなければならない（クロロキン訴訟最高裁平成７年６月２３日判決参照）。

そして，厚生労働大臣は，(1)医薬品が適応症のすべてについて有効性が認められない場合，あるいは副作用の危険性が有効性を上回る場合には，有用性を欠くものとして，当該医薬品の製造販売承認をしてはならず，(2)適応症の一部に上記のような事情が認められる場合には，適応症を有用性の認められる症例に限定して承認を行わなければならない。

このように，厚生労働大臣は，医薬品の製造販売承認をなすに当たって，安全性を確保すべき高度の義務を負っている。かかる義務に違反して，厚生労働大臣が医薬品の製造販売を承認した場合，その承認行為は違法となる。

第２　医薬品承認行為以外の点における国の安全性確保義務

薬事法は，製造等の承認後において，厚生労働大臣が医薬品等による保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため必要があると認めるときは，医薬品の製造業者らに応急の措置を採るべきことを命ずることができるとし（６９条の３），同法１４条の規定による承認を与えた医薬品が有用性を欠くに至ったと認めるときは，「その承認を取り消さなければならない」と定めている（７４条の２）。さらに，医薬品ＧＰＭＳＰは，「医薬品の製造業者若しくは輸入販売業者又は外国製造承認取得者若しくは国内管理人が，その製造し，若しくは輸入し，又は法第１９条の２の規定により承認を受けた医薬品の品質，有効性及び安全性に関する事項その他医薬品の適正な使用のために必要な情報の収集及び検討を行い，その結果に基づき医薬品による保健衛生上の危害の発生若しくは拡大の防止，又は医薬品の適正な使用の確保のために必要な措置を講ずること」と定め（２条１項），その方法として，市販直後調査，使用成績調査，特別調査及び市販後臨床試験を規定（２条３項）し，国の安全性確保義務

を具体化している。

そして，薬害スモンの前橋地方裁判所の判決（昭和５４年８月２１日・判例時報９５０号３０５頁）は，「厚生大臣は当該医薬品の製造承認等をしたのちも，前記安全性に関する資料について申請者からの提出や自らの収集を続けるとともに医療機関から副作用情報を収集するなどして当該医薬品の安全性を確保する作業をしなければならず，厚生大臣が右作業の結果当該医薬品について危険な副作用の存在を予見したときは，当該医薬品の使用中止の行政措置とともに製造承認等の取消撤回をするか，あるいはある範囲で有用性があるのであれば，適応症，用法，用量を有用性がある範囲に限定する行政措置をするなど当該医薬品が安全に使用されることを確保するための適切な措置をとらなければならない」と述べ，医薬品の安全性確保義務から導かれる内容を，明確に指摘している。

このように，国には，医薬品の承認行為以外の点でも，自ら医薬品の副作用情報等を収集するなどして安全確保のための適切な措置を講じ，あるいは製薬企業をして安全性確保のための適切な措置を講じさせる職務上の権限と義務がある。そして，国民の生命健康という重大な法益侵害が予見でき，上記権限を行使すれば結果を回避することが可能で，そのことが期待された状況であれば，その権限の不行使に合理性を認めることはできず，国には，厚生労働大臣をして上記権限を行使すべき義務があり，これを怠れば国家賠償法上違法となる。

第２節　被告国の責任の前提となる事実関係

第１　イレッサ承認までの審査過程

１　はじめに

イレッサは，２００２（平成１４）年１月２５日に被告会社から輸入承認申請がなされ，５ヶ月あまりの審査を経て同年７月５日に輸入承認された。申請から承認までの審査過程において，被告国もまた，イレッサが致死的な間質性肺炎を発症する，危険性の高い抗がん剤であることを十分認識していた。

以下，審査過程に沿って詳述する。

２　被告国はイレッサの危険性を認識し事前照会をしていたこと

(1)　事前照会の内容

ア　イレッサはＥＧＦＲを分子標的にすることによってがん細胞の増殖を阻害するというコンセプトのもとに開発された薬剤である。

しかし，ＥＧＦＲは，がん細胞に特異的なものではなく，正常細胞にも存在する。そのため，イレッサは，正常細胞のＥＧＦＲ活性も阻害し，正常上皮細胞の増殖・分化・再生を妨げ，間質性肺炎等の急性肺障害を招き，増悪させ，致死的な結果を招く危険性を内包していた。

イレッサの作用機序とされるＥＧＦＲ阻害が正常細胞にも深刻な影響を与えるという点は，承認前から海外の論文等からも指摘されていたし（西甲Ｅ３＝東甲Ｆ３，西甲Ｅ６＝東甲Ｆ６等），被告国自身，ＥＧＦＲ阻害剤としてのイレッサが内包する危険性を承認前から認識し，被告会社に対し照会をしていた。

すなわち，乙Ｂ３の２「イレッサ錠２５０に関する事前照会事項」１枚目「Ⅲ薬理について」によれば，２００２（平成１４）年２月２５日頃，

被告国は，被告会社に対し，「本薬はＥＧＦＲ阻害作用を有するが，ＥＧＦＲは癌細胞のみならず正常細胞でも発現している。ヒトにおけるＥＧＦＲの局在と機能を示し，本薬がそれらを阻害した場合に起こりうる事象について考察すること」と照会している。

イ　さらに，イレッサの間質性肺炎についても，被告国はイレッサによる間質性肺炎発症の危険性を危惧し「本邦での臨床試験における死亡例，及び間質性肺炎を来した症例についての詳細を示し，本剤との関連性について考察すること。」との事前照会を行っていた（乙Ｂ１２の１）。

(2) 上記照会に対する被告会社の回答

ア　上記照会のうち，ＥＧＦＲ阻害作用の正常細胞に対する影響についての事前照会に対する被告会社の回答は，２００２（平成１４）年４月１８日付審査報告（西乙Ｂ４＝東乙Ｂ１７ｐ４０以下。但し東はマスキングを一部外したもの）「正常臓器に対する本薬の影響について」に記載されているとおりであるが，ここでは特に呼吸器系に対する影響についての回答部分（ｐ４１下から１行目～ｐ４２上から５行目）を抜粋する。

「ヒト呼吸器系においては，気管支上皮の基底細胞層及び肺胞上皮にＥＧＦＲの局在が確認されており，上皮の増殖促進作用などを介した気道傷害修復作用などに関与していることが考えられる(Mod Pathol 7:480-486, 1994, Pediatr Res 38:851-856, 1995, Am J Respir Cell Mol Biol 20: 914-923, 1999)。それらの阻害により，気道傷害修復遅延などの事象が生じることが予想されるが，臨床試験において気道傷害修復遅延に関連したと認められる副作用は認められなかった（本薬との関連性が否定できない間質性肺炎については別項参照）。」

イ　また，間質性肺炎発症の症例についての被告国からの事前照会に対し，被告会社は，国内臨床試験から報告された乙Ｂ１２の３，乙Ｂ１２の４及

び乙Ｂ１２の５の３例を「間質性肺炎を認めた症例」としたものの，「２．３　本剤と間質性肺炎との関係について」について，「現時点では，本剤が間質性肺炎を誘導するという直接的な証拠が得られていないことから，これらの間質性肺炎の報告は，病勢進行に伴うもので，本剤が間質性肺炎を誘導する可能性は低いと考える。」と回答した（乙Ｂ１２の２）。

３　間質性肺炎との関連性が指摘されていた国内３症例及び海外４症例

上記の照会及び回答をふまえて，２００２（平成１４）年４月１８日付審査報告（西乙Ｂ４＝東乙Ｂ１７ｐ４３）では，「間質性肺炎との関連性について」との項において，イレッサの間質性肺炎の関連性について，審査センターの考察が記載された。

具体的には後述するが，そこでは，国内試験（試験№００１６及び試験№００２６）からの間質性肺炎発症３例の考察とともに，「２００２（平成１４）年４月時点で海外の４症例においても間質性肺炎が報告されている」ことが言及されていた。

すなわち，審査センターは，この審査報告作成の時点で，間質性肺炎発症例として国内３症例と海外４例について認識し，指摘をしていた。

４　国内３症例について

(1)　被告会社は国内３症例いずれも関連性なしと評価したこと

上記に示された国内３症例とは，乙Ｂ１２の３（Ｔ．Ｍ．男性，６４歳，神奈川県），乙Ｂ１２の４（Ｍ．Ｉ．男性，年齢不明，神奈川県）及び乙Ｂ１２の５（Ｙ．Ｍ女性，６２歳，徳島県）である。

上記審査報告では，国内３症例に対する被告会社の回答として以下のとおり記載されていた。「これまで国内で３例認められた間質性肺炎は，それぞ

れ本薬投与後１７日目，８７日目（８５日目より休薬中），１０日目（中略）に発症し，ステロイド療法により改善している。本薬による治療期間中に発症していることから，これらの間質性肺炎と本薬との関連の可能性を否定することは出来ないが，症例　　の剖検結果からは，癌性リンパ管症や癌性胸膜炎などの病勢の進行による所見が示されており，一方で症例　　　の剖検結果では癌の所見は認められなかった（症例　　の剖検は実施されていない）。現時点では，本薬が間質性肺炎を誘導する可能性は低いと考える。」

これらの国内３症例は，第１章，第５，４で既に述べたように，いずれも担当医が薬剤性の間質性肺炎の発症を認めた症例である。にもかかわらず，上記審査報告書によれば，被告会社が担当医のコメントを正確に反映させず「現時点では，本薬が間質性肺炎を誘導する可能性は低いと考える」との不正確な回答を行っていたのであった（乙Ｂ１２の２，西乙Ｂ４＝東乙Ｂ１７ｐ４０以下）。

(2) 国内３症例に関する審査センターの評価

これに対して，審査センターは，同審査報告において国内３症例について以下のように記載をした。

「症例　　の剖検結果では，申請者が間質性肺炎の原因と主張する癌性リンパ管症の分布と関係なく，間質性肺炎浮腫やリンパ球浸潤といった間質性肺炎の所見が示されており，担当医も本薬による薬剤性の間質性肺炎と判断している。」（原告注：乙Ｂ１２の３の症例と思われる）

「また，症例　　の剖検結果では間質性肺炎の所見がないとされているが，本症例は臨床上間質性肺炎による症状が改善してから約２カ月後に死亡していることから，間質性肺炎発症時の所見を剖検結果から推測することは極めて困難と思われる」（原告注：乙Ｂ１２の５の症例と思われる）

「審査センターは，現時点までの検討からは，間質性肺炎の発症に本薬が関与している可能性は否定できないと判断しており，本薬と間質性肺炎との関連性については，今後も市販後調査等を踏まえ慎重に検討していく必要性があると考えている。」

結局のところ，審査センターは，国内臨床試験から報告された３例について，イレッサ投与と間質性肺炎の発症との間に関連性があること自体は認めた。

(3) 国内臨床試験からの３症例の評価～人工呼吸管理症例を含む致死的な症例であったこと

ア　しかし，国内臨床試験からの３症例の症例経過等を見れば，全てステロイドパルス療法が実施されたこと，そのうち一例はパルス療法に反応しなかったため人工呼吸管理が実施されるほど重篤な間質性肺炎症例であったことは既に述べたとおりである。

イ　特に，人工呼吸管理が実施された乙Ｂ１２の３（丙Ｂ１－１－１，丙Ｂ１－１－２）については，剖検の結果，間質性肺炎のなかでも極めて予後が悪いと考えられていたＡＩＰ（ＤＡＤ）型であった可能性が高いことが判明している（西工藤証人反対尋問調書＝東甲Ｌ１７ｐ７７～ｐ７８，西甲Ｈ４１＝東甲Ｇ７９ｐ１４）。症例経過及び主治医の「呼吸困難については臨床的に改善を認めたものの，薬剤性として矛盾のない間質性肺炎が組織学的には死亡時も残存していたものと考えられる」との追加コメントから，イレッサ投与が死亡に与えた影響を完全に否定することは出来ない（西甲Ｅ４０＝東別府証人反対尋問調書ｐ６８～ｐ６９，西甲Ｅ４１＝東福島証人主尋問調書ｐ８～９）。

ウ　また，福島証人は，乙Ｂ１２の４の症例についても，イレッサにより間質性肺炎が発症し，ほぼ１ヶ月後に死亡しているなどの経過やその不明点

をふまえて，イレッサと死亡との関連性を否定すべきでない旨を証言している（西甲Ｅ４１＝東福島証人主尋問調書ｐ１０）。

エ　さらに，乙Ｂ１２の３及び乙Ｂ１２の５の２例は「生命を脅かす」と「副作用・感染症名」欄に記載されている。この「生命を脅かす」とは，「その事象が起こった際に患者が死の危険にさらされていたという意味であり，その事象がもっと重症なものであったなら死に至っていたかもしれないという仮定的な意味ではない」（西丙Ｄ３＝東丙Ｈ３ｐ１９３３欄外）とされており，これはイレッサによる間質性肺炎によって，現に「患者が死の危険にさらされていた」ことを意味するのである。

オ　以上のことからすれば，被告国は，国内臨床試験から，致死的な間質性肺炎が発症していたことを十分認識していたというべきである。

カ　この点，被告国は，いずれの症例も５００ｍｇ投与群であって臨床用量と異なるから，添付文書の重大な副作用欄に記載するという対応で十分であるとの反論をしている。

しかし，国内臨床試験（日本人登録数は１３３名）において，３名もの重篤な間質性肺炎発症例が報告されている以上，５００ｍｇ投与群とはいえ，極めて重大な危険性情報である。イレッサの副作用と判断される以上，血中濃度の個人差の点なども考えれば，ほかのデータを併せたうえで２５０ｍｇ投与群では起きないと実証しない限りは，５００ｍｇ投与群で起きたことは２５０ｍｇでも起きると同等に扱うべきであり（西甲西甲Ｅ４１＝東福島証人主尋問調書ｐ１８，西甲Ｅ３９＝東別府証人主尋問調書ｐ４６），既に述べた，医薬品の安全性評価の考え方に合致する。

5　海外４症例～間質性肺炎による死亡報告症例を含むこと

(1) 次に，前記審査報告書において，「（なお，２００２（平成１４）年４月時点で海外の４症例においても間質性肺炎が報告されている）」とのみ言及

されている海外の４症例について述べる。

(2) ２００２（平成１４）年４月時点で報告されていた海外の４症例について，審査センターが被告会社に対し，イレッサと間質性肺炎との関連性について照会を行った形跡が見受けられず，審査報告書にもその検討結果が記載されていない。

(3) 海外の４症例とは，乙Ｂ１３の１（平成１４年４月４日付受理印，実際は日本人であるが個人輸入で入手した症例で情報源を外国として症例報告，女性，５５歳，急性呼吸不全，間質性肺炎による死亡のおそれ），乙Ｂ１３の２（平成１４年４月２日付け受理印，米国，男性，７０歳，呼吸困難等による死亡），乙Ｂ１３の３の１及び同１３の３の２（平成１４年３月１４日付受理印，米国，男性，６０歳，最初の報告では間質性肺炎による死亡，追加報告により報告外）及び乙Ｂ１３の４（２００１（平成１３）年２月８日付受理印，米国，女性，５５歳，最初の報告では失神，両側性肺間質浸潤，成人呼吸窮迫症候群による死亡として報告，追加報告により報告対象外）の４症例である。

(4) 海外から報告された４例のうち，３例（乙Ｂ１３の２，乙Ｂ１３の３及び乙Ｂ１３の４）は，既に述べたとおり，イレッサの間質性肺炎による副作用死亡例である。また，乙Ｂ１３の１は，日本人女性のＥＡＰ症例であり，結果的にステロイドパルス療法が奏功し軽快したが，間質性肺炎により「死亡のおそれ」が認められた症例である。

(5) 以下では，各症例報告について，審査センターに報告された時期の早い順番に改めて整理する。

①　乙Ｂ１３の４の症例

この症例は，２００１（平成１３）年２月８日付けで，審査センターが報告を受理している。

医療機関所在地は米国，５５歳の女性。２０００（平成１２）年１０月，化学療法初回治療例の進行（stageⅢ or Ⅳ）非小細胞肺癌患者を対象とした無作為二重盲検試験（phaseⅢ比較試験）に参加，同年１０月２日，イレッサ投与開始（一日量不明），１０月２３日，入院中，病因不明の両側性肺間質浸潤及び成人呼吸窮迫症候群を発現，１０月３０日死亡。転帰は「死亡」である。なお，転帰欄に「死亡」と記載があるのは，「担当医等が副作用・感染症と死亡との関連があるまたは否定できないと考えている場合を指し，原疾患の悪化等により死亡した場合は該当しない」ものである（西甲Ｄ２７＝東甲Ｈ１６ｐ５）。

担当医のコメントは，初回報告（丙Ｂ５の８の1，報告日は２０００（平成１２）年１１月２０日）では，「失神，両側性肺間質浸潤，成人呼吸窮迫症候群については，化学療法（カルボプラチン）及び治験薬（ＺＤ１８３９，パクリタキセル）との関連性あり。」だった。ところが，追加報告（丙Ｂ５の８の２，報告日は２００１（平成１３）年２月７日）において，「本事象と化学療法（カルボプラチン，パクリタキセル）及び治験薬（ＺＤ１８３９またはプラセボ）との関連性はないと考える。」と変更された。症例報告を見る限り，変更の理由は全く不明である。転帰欄「死亡」は追加報告でも変更はない。

追加報告での主治医のコメントが変更され，イレッサと副作用との関連性自体が否定されたため，被告会社は，本症例を副作用報告要件に該当しないものとして取り下げたのだが，審査センターが，イレッサとの関連性を否定できない間質性肺炎として評価した（西被告国第４準備書面ｐ１１＝東被告国準備書面（４）ｐ１９）。

本症例の場合，症例経過からみても，追加報告における主治医のコメントの変更は「不可解」であり，イレッサによる死亡症例と評価すべきである（西甲Ｅ４１＝東福島証人主尋問調書ｐ１２～ｐ１４）。審査センターにしても，追加報告があってなお，イレッサ投与と副作用「両側性肺間質浸潤および成人呼吸窮迫症候群」との関連性を否定できないと評価したのであれば，イレッサの副作用と死亡との因果関係を完全に否定することは出来ない症例である。

② 乙Ｂ１３の３の症例

次に，乙Ｂ１３の３の１及び２の症例であるが，この症例については，初回報告が２００２（平成１４）年３月１４日付け，追加報告が同年４月４日付けで，審査センターの受理印が押されている（乙Ｂ１３の３の１及び乙Ｂ１３の３の２）。

本症例は，米国，拡大治験プログラム（ＥＡＰ）に登録した６０歳男性の症例報告である。２００２（平成１４）年1月２５日，イレッサ投与開始（一日２５０ｍｇ）。２月９日，呼吸困難発現，ＣＴＣグレード３の間質性肺炎のため入院。両肺葉に浸潤。入院中，ソルメドロール，酸素吸入等の治療実施。イレッサ投与一時停止。

患者は，２月２０日に死亡したが，２００２（平成１４）年３月１４日付けの初回報告書（乙Ｂ１３の３の１）によれば，「２月２０日，間質性肺炎による呼吸不全で死亡。」と記載されていた。ところが，同年４月４日付の追加報告（乙Ｂ１３の３の２）にて，「２月２０日，患者は死亡した。死亡診断書には，直接の死因は転移性非小細胞肺がんであると記載されていた。剖検は実施されていない」との記載へ変更され，転帰欄も「死亡」から「未回復」へ変更された。

また，主治医のコメントは，初回報告（３月１４日）では「ＺＤ１８３９と関連していると考えられる。」，追加報告（４月４日）では「間質性

肺炎はＺＤ１８３９と関連しているが，病勢進行とも関連しているかもしれないと考えている。」と変更された。

本症例は，乙Ｂ１３の４と同様，被告会社が追加報告を受け，報告要件に該当しないとして，副作用報告を取り下げたが，審査センターが，イレッサとの関連性が否定できない間質性肺炎として評価を行ったものである（西被告国第４準備書面ｐ１１＝東被告国準備書面（４）ｐ１９）。

更に，症例経過を見れば，イレッサの間質性肺炎と死亡との関連性を完全に否定することはできない症例と評価すべきである（西甲Ｅ４１＝東福島証人主尋問調書ｐ１４～ｐ１５）。

③　乙Ｂ１３の２の症例

２００２（平成１４）年４月には，さらに海外から２例のイレッサの間質性肺炎等の副作用報告が相次いだ。そのうち，乙Ｂ１３の２は４月２日付け審査センター受理印が押されている。

この症例についてであるが，米国，７０歳，男性。進行非小細胞肺がん（stage Ⅲ or Ⅳ）で化学療法初回治療例の患者におけるＺＤ１８３９，ゲムシタビン，シスプラチン併用群対プラセボ，ゲムシタビン，シスプラチン併用群の無作為二重盲検比較試験（フェーズ３）に登録した７９歳の白人男性。２００１（平成１３）年１月２６日，イレッサ投与開始（一日５００ｍｇ）。ＣＴスキャンにより，急性両側性肺臓炎疑い。２月２３日，化学療法剤減量された。２月２７日，イレッサ投与中止，重度の呼吸困難のため治験脱落。２００１（平成１３）年３月１３日，死亡診断書では，ステージ４の非小細胞肺がんも関与しているとされた両側性肺臓炎による急性心肺停止のため死亡。転帰欄は「死亡」である。

主治医のコメントは，「呼吸困難，急性心肺停止，両側性肺臓炎はイレッサと関連している可能性があると考える。ゲムシタビン，シスプラチンとの関連性は未判定である。」

以上の症例経過及び主治医のコメント等を考慮すれば，併用薬の影響があるとはいえ，イレッサの副作用と死亡との因果関係を完全に否定することはできず（西乙Ｅ２０＝東西條証人反対尋問調書ｐ４０），イレッサの副作用による死亡症例と評価すべきである（西乙Ｅ４１＝東福島証人主尋問調書ｐ１６～ｐ１８，西甲Ｅ４０＝東別府証人反対尋問調書ｐ６９）。

④　乙Ｂ１３の１の症例

２００２（平成１４）年（平成１４）年４月に報告されたもう１例である乙Ｂ１３の１は，４月４日付けで審査センター受理印が押されている。

この症例は，ＥＡＰに登録した，医療機関所在地が埼玉県，５５歳の日本人女性の症例である。経過は概ね以下のとおりである。

イレッサ投与は，２００２（平成１４）年２月１６日から同年２月２８日までで，一日２５０ｍｇ。２月２８日，急性呼吸不全，両側性びまん性間質性陰影が認められた。３月１日，３日までメチルプレドニゾロン１ｇの点滴静注。３月４日，１１日までメチルプレドニゾロン１２５ｍｇの点滴静注。３月１２日，１９日までプレドニゾロン６０ｍｇの経口投与。３月２０日，プレドニゾロン４０ｍｇ投与。その後症状は軽快。「副作用・感染症名」は「急性呼吸不全，間質性肺炎」，「重篤性・転帰」は「死亡のおそれ」（乙Ｂ１３の１，１枚目）と記載されている。

本症例は，ステロイドパルス療法が反応し軽快した症例であるが，間質性肺炎により「死亡のおそれ」が認められた症例である。

(6) 以上のとおり，審査報告書に言及された海外症例４例のうち，乙Ｂ１３の１を除く３例はいずれも転帰欄「死亡」であり，症例経過からして，イレッサ投与と死亡との因果関係を完全に否定することはできない症例であった。乙Ｂ１３の１の症例についても，ステロイドパルス療法でようやく回復したとはいえ日本人症例であり，間質性肺炎は「死亡のおそれ」のある重篤なも

のであった。しかも，乙Ｂ１３の４を除く３例は，全て２００２（平成１４）年４月に立て続けに報告されており，このような短期間に死亡例を含む重大な症例が報告されていたにもかかわらず，審査報告書には，「（なお，２００２（平成１４）年４月時点で海外の４症例においても間質性肺炎が報告されている）。」としか記載されず，その検討結果については全く言及されていなかった（西乙Ｂ４＝東乙Ｂ１７ｐ４３）。

６　その他の海外報告について審査報告書に記載がないこと

また，承認までに，上記海外４症例のうち報告対象外とされた乙Ｂ１３の３及び乙Ｂ１３の４を除く２例を含めた海外の副作用症例１９６例が報告されていた（西乙Ｋ１＝東乙Ｅ１）。

西乙Ｋ１＝東乙Ｅ１は，２００２（平成１４）年１２月２５日付けで審査センターが作成した一覧表であり，第２回のゲフィチニブ安全性問題検討会において提出された資料である。

福島証人証人の意見書（西甲Ｅ１５＝東甲Ｌ２３ｐ４）では，承認までに報告されていた海外副作用症例１９６例のうち，３５例が肺に関する重篤な副作用であり，うち２０例は死亡例であったと指摘されている。

審査センターは，当然，承認までに被告会社からリアルタイムに副作用報告を受け，そのうえで「添付文書に反映」，「症例の集積を待って検討」，「評価不能」等の判断をしたはずである（西乙Ｋ１＝東乙Ｅ１「審査センター判断」欄参照）。

ところが，同報告（西乙Ｂ４＝東乙Ｂ１７）において，海外の副作用症例については，乙Ｂ１３の１及び乙Ｂ１３の２の２例を除き，報告があったこと自体についても一切触れられていない。

また，乙Ｂ１３の１及び乙Ｂ１３の２及び報告対象外となった乙Ｂ１３の３及び乙Ｂ１３の４の計４例については上記審査報告に触れられてはいるもの

の，検討結果については一切書かれていないし，致死的な間質性肺炎及び肺障害等の警告という形で添付文書に記載されなかった。

7　薬食審医薬品第二部会で海外症例について報告がなされなかったこと

(1) 第二部会の審議

ア　２００２（平成１４）年４月１８日付審査報告は，２００２（平成１４）年５月９日付け国立医薬品食品衛生研究所所長から厚生労働省医薬局長宛の審査報告書のなかに綴られ提出された（西乙Ｂ４＝東乙Ｂ１７，１枚目）。

同年５月７日には，坂口力厚生労働大臣から薬事・食品衛生審議会会長内山充氏に対し，イレッサの輸入可否等についての審議会への諮問がなされた（東・乙Ｂ５）。

これを受け，５月２４日，薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会が開かれ，イレッサの輸入承認の可否について審議が行われた。

イ　２００２（平成１４）年５月２４日の審議会の時点で，審査センターは，先にも述べたとおり，既に国内３例，海外４例の副作用報告に関する「治験薬副作用・感染症症例報告書」を受理していた。

さらには，審査センターは，承認までに海外から１９６例の副作用報告を受領しており（西乙Ｋ１＝東乙Ｅ１），このなかには，第２章，第５，２（３）イにおいて述べたように，明らかにイレッサの副作用による間質性肺炎発症例が含まれていた。なかには丙Ｂ３の６７，１１５，１５２，１７２等，被告らの証人によってもイレッサによる間質性肺炎発症例や死亡症例と評価すべき症例も含まれていた（西福岡証人反対尋問調書＝東丙Ｇ５８ｐ６９～７０，西工藤証人反対尋問調書＝東乙Ｌ１７ｐ８４～９２，西平山証人反対尋問調書＝東甲Ｌ１９８ｐ６７～７０）。

そして，前述の通り，審査センターは，ＥＧＦＲ阻害作用の正常細胞に

及ぼす影響及びイレッサによる間質性肺炎発症例などについて，問題意識を持って事前照会をしていたのであった。

ウ　ところが，第二部会に対しては，間質性肺炎の副作用症例が存在する事実すら報告されなかった。審議会議事録によれば（西乙Ｂ６＝東乙Ｂ６），審査センターは，「主な副作用は発疹，下痢，掻痒症，皮膚乾燥等でありましたが，適切な処置を施すことで対応可能であると判断しました」（同ｐ２３）との報告のみを行い，間質性肺炎等について照会を行って検討した内容はおろか，イレッサとの関連性が否定できない間質性肺炎の症例報告があることすら報告しなかったのであった。

(2) 堀内部会長代理からの適切な指摘に対しなおも間質性肺炎等に関する報告はなかったこと

同審議会において，堀内部会長代理から「作用機序から考えるとやはりよく分からない。・・・（中略）・・・もしそうだとすればＥＧＦレセプターが発現しているいろいろな組織でもっといろいろなことが起こっているはずではないかと思います。ところが，副作用についてはそれほど重篤な副作用が起こっていない，これ自体もよく分からないと私は思います。ですから，今後この作用機序についてもきちんと検討すると。私自身は今の段階で十分作用機序が説明できているとは思わないのですが，その辺についてはいかがでしょうか。これをこのままやると，大変問題が起こるのではないかと思います。」（乙Ｂ６ｐ２９）とのもっともな，かつ重要な問題提起がなされた。

５月２４日の審議会の時点で，少なくとも，審査センターは既に国内３例及び海外４例の副作用報告を受理しており，国内臨床試験から報告された３例全てがステロイドパルス療法が実施され，一例はパルス療法が反応しなかったため人工呼吸管理が実施された，転帰「未回復」の重篤な症例であった

こと，海外からの副作用報告３例のうち２例は転帰死亡であり，死亡とイレッサの間質性肺炎との因果関係が否定できない症例が含まれていたこと，１例は日本人ＥＡＰでありステロイドパルス療法を実施した結果，回復したものの，「生命を脅かす」間質性肺炎を発症したとされたことなどについて，認識していた。即ち，審査センターは，審議会の時点で，イレッサの間質性肺炎が死亡の危険性の高い副作用であることも認識していたのであるから，「それほど重篤な副作用が起こっていない」との間違った認識に立った，このような重要な問題提起がなされた時点で，致死的な間質性肺炎の副作用症例報告があることを報告すべきである。

ところが，審査センターからは間質性肺炎及び肺障害等に関する報告は結局なされないまま，上原委員からの「ネズミのレベルまではこれはきれいに対応している」，「ヒトの癌の複雑さ」等の発言（乙Ｂ６ｐ３０）により，議論がうやむやになってしまった。

8　審査報告（２）乃至（４）にも間質性肺炎等の危険性に関する記載がなかったこと

(1) 上記の審議内容を受け，２００２（平成１４）年５月２４日付審査報告書（２）が作成された（西乙Ｂ４＝東乙Ｂ１７ｐ５０）。十分なサンプルサイズを持つ無作為化比較試験を国内で実施すること及び作用機序の明確化という二つの条件を付し，イレッサの承認を差し支えないという判断が下された。

さらに，同月２８日付で審査報告書（３）が作成された（西乙Ｂ４＝東乙Ｂ１７ｐ５１）。

(2) 同年６月１２日，薬事・食品衛生審議会薬事分科会が開催された。しかし，ここでも，事務局から間質性肺炎に関する一切の説明はなく，イレッサ

に関するインターネット上の公表時期を早める点について若干のやりとりがあったのみであった。

(3) さらに，平成１４年６月２８日付で審査報告書（４）が作成されたが（乙Ｂ４の４ｐ５５），「平成１４年６月１２日開催の薬事分科会における審議内容をふまえ，効能効果をより明確にするために，以下のように改訂した上で，承認して差し支えないと判断した」，「【効能・効果】手術不能又は再発非小細胞肺癌」「【効能・効果に関連する使用上の注意】（１）本薬の化学療法未治療例における有効性及び安全性は確立していない。（２）本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない」との形式的な内容に留まるものであった。

9　追加３症例～第二部会以降も続いた間質性肺炎の副作用報告

(1) ところが，審査センターは，２００２（平成１４）年５月２４日の第二部会開催から同年６月１２日の薬事分科会開催までのわずか２０日未満の間にも，新たに間質性肺炎の３症例の副作用報告を受領していた（乙Ｂ１４の１ないし３）。

前記のとおり，そのうち日本人のＥＡＰ症例（乙Ｂ１４の１）については，イレッサによる間質性肺炎発症後，ステロイドパルス療法を実施したが反応せず，死亡に至った症例であり，明らかにイレッサの間質性肺炎による副作用死亡例である（西甲Ｅ４１＝東福島証人主尋問調書ｐ２２～ｐ２３，西甲Ｅ３９＝東別府証人主尋問調書ｐ７０，西乙Ｅ２０＝東西條証人反対尋問調書ｐ４１，西乙Ｅ２４＝東工藤証人反対尋問調書ｐ８５）。

なお，２００３（平成１５）年１月９日及び１月１０日付け新聞記事（西甲Ｏ８＝東甲Ｋ５３，西甲Ｏ５８＝東甲Ｋ５５）によれば，日本人のＥＡＰによるイレッサ投与は２９６名であり，そのうち少なくとも１例が死亡症例

であったことになる（西乙Ｅ２４＝東工藤証人反対尋問調書９４頁）。

残りの２例（乙Ｂ１４の２及び乙Ｂ１４の３）の各症例のいずれも，パルス療法を実施しようやく回復した重篤な症例であった（乙Ｂ１４の２は承認前の初回報告では「未回復」であった）。

(2) 上記追加報告３例の報告日は，乙Ｂ１４の１が５月２７日，同２が６月７日，同３が６月１１日であった。

しかし，前項で指摘したとおり，日本人の死亡例の報告も含めてこれらの追加報告３例については，それ以降の審査報告書でも一切記載はなく，また薬事分科会においても一切報告されなかったのであった。

10　審査センターが軽視した副作用症例

更に，第２章，第５，２（３）イにおいて述べたように，被告国がイレッサの間質性肺炎の副作用症例として把握した１０例（国内３症例，海外４症例，追加３症例）以外にも，被告会社からの被告国に報告された副作用情報のなかには，明らかにイレッサの間質性肺炎と認められる症例が３０例含まれていた。上記３０例の中には，典型的にイレッサによる急性肺障害・間質性肺炎発症例と考えるべきであった症例が１０例も存在していたのであった（丙Ｂ３の５４，６３，６７，７９，１１５，１３２，１４０，１５２，１６４，１７２）（西甲Ｅ２５＝東甲Ｇ２６ｐ５３～ｐ６２）。

更に，これらの症例のなかには，副作用名自体は必ずしも「間質性肺炎」として報告されていないが，その臨床経過等のなかに「間質性肺炎」ないしこれと同義の疾患名が記載されており，その記載だけでも容易に間質性肺炎であると判別できるものも複数存在しており（丙Ｂ３の６７，１１５，１５２，１７２等），被告側証人もイレッサによる間質性肺炎の副作用症例であること，死亡症例も含まれることを認めている（西福岡証人反対尋問調書＝東丙Ｇ５８ｐ

６９～７０，西工藤証人反対尋問調書＝東乙Ｌ１７ｐ８４～９２，西平山証人反対尋問調書＝東甲Ｌ１９８ｐ６７～７０）。

11　間質性肺炎等の有害事象報告に関する審議なしに承認されたこと

以上のように，審査センターがイレッサによる間質性肺炎と評価した１０例のほかにも，海外１９６例の症例のなかには，明らかにイレッサの副作用死亡症例と評価すべき症例が含まれていた。ところが，審査センターは「症例の集積を待って検討」とした。そればかりか，上記のように，５月２４日の審議会においても，審査センターが把握していた間質性肺炎に関する副作用報告すらなされなかった。

その上で，審議会ではイレッサの「承認」を可とする判断がなされていた。

とくに，追加３例は，審議会以降，わずか２０日未満の間に，審査センターに報告されている。そのなかには，日本人の死亡例を含む間質性肺炎及び肺障害等の副作用症例が含まれていたのであるが，審査センターは，６月１２日の薬事分科会において，上記症例等に関する報告を一切することなく，７月５日，イレッサは承認された。

第２　杜撰なイレッサの承認審査

1　安全性に関する杜撰な審査

(1)　はじめに

以上述べてきたような審査過程もふまえ，改めて，イレッサの安全性についての審査が極めて杜撰だったことについて，以下のとおり整理する。

(2)　臨床試験の有害事象に対する十分な検討を怠ったこと

第２章第２節，第５で述べたとおり，イレッサの臨床試験における有害事象についての十分な審査が全くなされなかった。イレッサのＥＧＦＲ阻害と

いうドラッグデザインから予測される肺毒性，及び，イレッサの非臨床試験で得られた毒性所見を前提に有害事象例を慎重に検討すれば，例えば，イレッサの臨床試験における有害事象死亡例のほとんどについては，イレッサとの関連が否定できない副作用死亡例と分類しなければならなかった。この点は，濱証人や福島証人が証言しているとおりである。

しかしながら，被告国は，かかる検討を怠ったのであった。イレッサによる致死的な急性肺障害・間質性肺炎の副作用の発生を予測させるに十分なデータであったと言うべき有害事象死亡例などは全く見過ごされたのであった。

(3) 間質性肺炎の副作用に関する十分な検討を怠ったこと

承認審査過程において，審査センターは，被告会社に対して間質性肺炎の副作用に関する照会を行ったことは認められるものの，それにもかかわらず，イレッサによる間質性肺炎の副作用に関する十分な検討を怠った。この点について幾つか具体的に指摘する。

第１に，審査センターは，報告を受けていた副作用症例のうち間質性肺炎の副作用名で抽出した幾つかの症例報告を検討しただけで，間質性肺炎の副作用と考えられる多くの症例を見逃したという点である（西平山証人主尋問調書＝東甲Ｌ１９７ｐ２７，西平山証人反対尋問調書＝東甲Ｌ１９８ｐ６３以下）。承認までの副作用報告数から見れば，その全例を概括的に検討し，注意すべき症例をピックアップして詳細な検討を行うことは十分に可能であった。そして，間質性肺炎の副作用の危険性を考えれば，当然にかかる検討がなされなければならなかった。しかし，審査センターは，「症例の集積をまって検討」などとしたまま，かかる検討を怠ったのであった。この点については，第２章第２節，第５で具体的に整理したとおりである。

第２に，審査センターが検討したとされる海外４例の中には，「両側性肺

間質浸潤」の病名の症例（丙Ｂ５－８）があるところ，他方で，４月２６日に「肺浸潤ＮＯＳ」との病名で報告された症例（経過中に「びまん性間質性肺浸潤」と記載されている）（丙Ｂ３－１７２）については，間質性肺炎の副作用としての検討も報告もなされなかった。このことだけからも，上記の副作用名による検討すら全く不十分なものであったとの評価は免れない。

第３に，海外４例についても，そのような報告が存在することを審査報告書で指摘しているのみであり，それらの症例報告もふまえて，イレッサの間質性肺炎の危険性に関する具体的な検討などはなされなかった点である（西乙Ｂ４＝東乙Ｂ１７ｐ４３～４４。但し東はマスキングを一部外したもの）。

(4) 間質性肺炎の副作用に対する積極的な注意喚起策の指導懈怠

また，第３章第７節（不法行為責任）で整理したとおり，被告会社には，様々な点において安全性確保義務に反する姿勢が認められ，承認審査においても，イレッサが間質性肺炎を引き起こすことすら認めようとしなかった実態が認められる。これに対して，審査センターは，間質性肺炎の副作用の記載がなかった被告会社の添付文書案（乙Ｂ１５）を修正し，添付文書に副作用としての記載をさせることにしたのみであった。

第３章第４節（指示警告上の欠陥）で指摘したとおり，かかる添付文書はそれ自体明らかな指示警告上の欠陥があるものだった。

この点，被告国は，添付文書の重大な副作用欄にはグレード３の副作用が記載されることをもって，これが適切な注意喚起であったなどと主張する。しかし，死亡例を含めた副作用報告の状況のみを考えても，イレッサの間質性肺炎の副作用について，単なる「副作用」欄に掲載されることはあり得ず，「重大な副作用」欄に掲載されるべきは必然である。したがって，かかる指導は，被告会社の言い分を排してイレッサにより間質性肺炎の副作用が

起こることを認めたという以上の意味はない。

被告国が，イレッサによる間質性肺炎の副作用に対して，添付文書による注意喚起として，どの欄にどのような記載をさせるべきかを具体的に検討したことは認められず，ましてや，イレッサによる間質性肺炎の危険性について具体的な検討を行ったことや，それに対してどの程度の安全性確保措置が必要であるかを検討したことなどは全く認められないのである。

重ねて，上記添付文書修正の点は，とるべき注意喚起について十分な検討を行って指導したものではなく，積極的な注意喚起策などとは全く評価されないことを指摘しておく。

(5) 薬事食品衛生審議会での安全性審議確保の懈怠

薬事食品衛生審議会第二部会において，被告国の事務局は，「間質性肺炎」との単語を一切出さず，イレッサによる間質性肺炎の副作用について何らの説明もしなかった。それまでに審査センターが，副作用の中から間質性肺炎を取り出して照会していたことと全く整合しない態度であった。

更に言えば，審議過程で堀内部会長代理からイレッサの安全性に関する問題指摘の発言があった（乙Ｂ６ｐ２９）にもかかわらず，適切な審議確保に必須の情報である間質性肺炎の副作用について，その発言の後も，審議終了に至るまで事務局は一切の説明をしなかった（以上，乙Ｂ６ｐ２２～３３）。

この点は，薬事分科会でも同じであり，事務局は，間質性肺炎の副作用に関する説明を一切しなかったのであった（乙Ｂ７）。

被告国は，専門家らによる審議会の審議を経たことを適切な審査手続として主張するが，そのような評価は全くなし得ず，被告国は，イレッサの安全性について十分な審議を確保することを怠ったと言わなければならない。

(6) 日本人死亡例を初めとする追加報告例を無視したこと

更に，第二部会の後に，間質性肺炎の副作用３症例が相次いで報告された（乙Ｂ１４）。この中には，日本人の間質性肺炎発症例で転帰「死亡」として報告された初めての症例も含まれていた（乙Ｂ１４－１）。

ところが，これらの症例報告を受けた実質的審査は全く行われなかった。その後に作成された追加の審査報告書に何らの記載もされず，薬事分科会でも全く説明されずに無視されたのであった。

後にも述べるが，少なくとも，この日本人死亡例などの報告があった以上は，それを受けて国内でのＥＡＰ使用患者数や副作用発生状況について調査を行わなければイレッサの安全性など全く評価できないのであって，このような追加報告の無視は極めて大きな問題であった。

(7) 他剤との比較でもイレッサの安全性を不当に誤信させる形での承認

かかる杜撰な審査によって，安全性確保の規制権限が行使されなかった結果，イレッサは従前の抗がん剤よりも高い安全性を有するものと医療現場に誤信させる形で承認がなされた。

イレッサ承認時点で，非小細胞肺がんの標準的な治療としてプラチナ製剤と組み合わせて使用されていた抗がん剤（パクリタキセル，ゲムシタビン，イリノテカン，ビノレルビン，ドセタキセル）について見ると，その全ての添付文書に警告欄での警告表示があり，使用医師や医療機関が限定されており，間質性肺炎についても警告欄で警告されていたか，あるいは既存の間質性肺炎等の患者に対する投与を禁忌ないし慎重投与とするなどの注意喚起がなされていた。これは，イレッサ承認の直前に承認されたアムルビシンも同じであった（以上，西甲Ｐ１４４－１～５＝東甲Ｌ１８５－１～５，西甲Ｐ３４＝東甲Ｌ３０）。

このこととの比較で考えても，実際に死亡例まで把握していたにもかかわ

らず，あえて警告欄すらない添付文書とし，その他の安全性確保のための規制権限も行使せずにイレッサを承認したことは，不当にイレッサの安全性を誤信させるものであった。

2　旧ガイドラインに反して第Ⅲ相試験計画書を確認しなかったこと

(1) はじめに

また，イレッサは，承認にあたって，「手術不能又は再発非小細胞肺癌に対する本薬の有効性及び安全性の更なる明確化を目的とした十分なサンプルサイズを持つ無作為化比較試験を国内で実施すること」という承認条件が付されていた（乙Ｂ１１）。しかし，その承認に先だって，被告国は，被告会社に対し，国内第Ⅲ相試験の詳細な試験計画を提出させなかった。かかる対応は，明らかに旧ガイドラインに反するものであった。

(2) 旧ガイドラインが試験計画書の事前提出を要求する趣旨

旧ガイドラインでは，抗がん剤のⅡ相承認が許容されることが記載されていたが，その場合でも，第Ⅲ相試験の「試験計画書」を承認までに提出することを要求していた。

その趣旨は，有効性，有用性の確認された抗がん剤を使用できるという患者の本来的利益に鑑み，申請薬の有効性を検証できるような科学的に妥当なデザインの第Ⅲ相試験が行われること，かつ，それが早期に行われることを確保するために，承認前に試験計画を作成させ，その内容を確認するという点にある。

旧ガイドラインの解説論文（西甲Ｄ１５＝東甲Ｈ１０ｐ１１７）では，「新薬を適正に評価するための治験では，研究計画書（プロトコール）を先に作り，それにしたがって患者を受け入れて診療や検査を行うべきものであり，何か行っているうちに後追いで研究ができあがるといったものではな

い。したがって，研究目的が論理的根拠に基づいて明確になっていなければならないだけでなく，その妥当性や評価方法については，当然，厳格な医学性，科学性，倫理性が要求される。これは，ヘルシンキ宣言の要点そのものである。」と解説されている。このような内容の第Ⅲ相試験の計画が具体化されていることを確認することが，試験計画書の事前提出を要求した趣旨としてある。

被告国申請の平山証人も，旧ガイドラインで承認前に第Ⅲ相試験の試験計画書の提出が必要とされている理由について，第Ⅲ相試験が「現実的に実施できるんだということを，審査段階で承認前に確認した上で対応しようという意図があるというふうに考えております」と述べている（西平山主尋問調書＝東甲Ｌ１９７ｐ４２）。そして，「現実的に実施できる」というのは，上記のような，医学的・科学的・倫理的に妥当な内容の試験が現実的に実施できるという意味であることを肯定しており，その証言からも，試験計画書の事前提出の趣旨が上述した点にあることは明らかである（西平山反対尋問調書＝東甲Ｌ１９８ｐ２６以下）。

(3) 事前提出が要求されていたのは詳細な実施計画書であったこと

ア　かかる趣旨から当然のこととして，旧ガイドラインで事前提出が要求されていた第Ⅲ相試験の「試験計画書」とは，まずもって，試験の詳細な内容が記載された実施計画書（プロトコール）であり，少なくともそれに準ずる程度に詳細な試験計画である。

この点は，旧ガイドライン解説論文で「新抗癌剤の治験での第Ⅲ相試験の成績は承認後に出せばよいとされているが，そのプロトコールは承認時に提出しなければならない」と明確に記述されている（西甲Ｄ１５）。

また，１９９８（平成１０）年１２月１日に発出された厚生省審査管理課の通知でも，「当該医薬品の承認日以降に第Ⅲ相試験を開始する場合に

は，承認までに当該試験の実施計画書（又はその骨子）を・・・審査センターに提出すること」とされている（西甲Ｄ３６＝東甲Ｈ２０）。

詳細な試験計画が提出されなければ，上述したような試験計画の事前確認の趣旨など全く満たすことができず，事前提出を要求した意義が完全に失われる。このことを考えれば，プロトコールないしそれに準ずる程度に詳細な試験計画が事前に提出されなければならないことは当然であった。

だからこそ，旧ガイドライン発出後の１９９４（平成６年）に承認されたイリノテカンの場合には，承認に先立って第Ⅲ相試験の実施計画書（案）が提出されたのであった（西甲Ｄ１８＝東甲Ｆ３２）。

イ　なお，上述した旧ガイドラインでの試験計画書事前提出の趣旨については，旧ガイドラインの作成委員の一人であった西條証人も肯定している（東西條証人反対尋問調書ｐ８１以下）。

(4) イレッサにおいては承認前に試験計画書の提出がなかったこと

ところが，本件においては，承認までに第Ⅲ相試験の実施計画書ないしそれに準じた詳細な試験計画書面など一切提出されず，被告会社の市販後調査の基本計画の報告の中で，市販後の第Ⅲ相試験の予定についてわずか数行の記載があったに過ぎなかった（西平成１８年７月６日付被告会社「再求釈明申立書に対する回答書」＝東平成１８年７月１９日付被告会社「求釈明申立書に対する回答書」添付の資料「市販後調査基本計画書」及びその変更届）。

具体的には，２００２（平成１４）年５月２１日の「市販後調査基本計画書（変更届）」の記載が承認前の時点での最終的な国内第Ⅲ相試験計画に関する報告であるが，それは，「ドセタキセル及びシスプラチンとの併用療法による試験を予定している＜承認条件＞」とのみ書かれたものであった。こ

の試験に関する「市販後調査の実施計画書の作成及び改訂の年月日」欄には，単に「検討中」と記載されていた。

上記の報告には，無作為化試験か否か，盲検試験か否かなどは記載されておらず，ファーストライン，セカンドラインなど試験の対象患者の記載もない。症例数や設定根拠の記載もなく，「十分なサンプルサイズ」を有する第Ⅲ相試験かどうかも判断がつかない。更には，試験実施予定期間の記載もなく，データの解析を行う項目及び方法の記載もない。

上記のような簡単な記載では，この試験がイレッサの有効性が検証できるような適切なデザインの試験であるか，いつまでに試験が実施されるかなどは全く検討できず，先に述べたような，事前に第Ⅲ相試験計画を提出させる趣旨など全く充たすことはできないのである。

したがって，本件の場合，旧ガイドラインの規定に反し，第Ⅲ相試験の「試験計画書」など承認前に提出されなかったものと言わなければならない。

(5) 審査に関わった平山証人も全く合理的説明をできなかったこと

イレッサの承認審査に関わった審査センターの平山証人は，この点に関する証言を二転三転させた結果，全く合理的な説明をなしえなかった。

即ち，主尋問においては，併用療法ではプロトコールを承認前に提出することが困難などと述べた（西平山証人主尋問調書＝東甲Ｌ１９７ｐ４２～４３）。しかし，旧ガイドライン及び上記通知でも，第Ⅲ相試験が併用療法で行われることも想定して，予備試験を行って併用療法のデータを得ておき，それに基づいて，承認前に第Ⅲ相試験のプロトコールを提出するということを当然の前提としている。第Ⅲ相試験が併用療法の予定の場合にはプロトコールを事前提出せずとも旧ガイドライン違反とならないなどということに全く理由はない。

更に，反対尋問においては，旧ガイドライン及び上記１９９８（平成１０）年通知の内容を否定することができなかったことから，基本計画書とは別に詳細な試験計画の提出があったはずなどと言い出した（西平山証人反対尋問調書＝東甲Ｌ１９８ｐ３８以下）。しかし，既に訴訟において被告会社より，求釈明への回答書に添付された上記「市販後調査基本計画書」及びその変更届以外の試験計画書が提出されていないことが明言されている。

更に再主尋問では，「実施計画書（又はその骨子）」の事前提出を要求した上記通知（西甲Ｄ３６＝東甲Ｈ２０）は，イレッサ承認のような場合には適用がない旨，更に証言内容を変遷させた（西平山証人反対尋問調書＝東甲Ｌ１９８ｐ１２３以下）。しかし，そのような通知の解釈など全く合理性はない。

結局のところ，本件での対応が旧ガイドラインに反していたことについて，平山証人は全く合理的な説明ができなかったのである。

(6) 小括

このように，被告国が，イレッサの承認に先立って，被告会社から市販後第Ⅲ相試験のプロトコール，あるいは，それに準ずる詳細な試験計画の書面を提出させなかったことは，自らが発出した旧ガイドライン及び上記１９９８（平成１０）年通知にすら反する対応だった。

この結果，本件の場合，承認から９ヶ月が経過した２００３（平成１５）年４月の段階に至っても，承認条件とされた国内第Ⅲ相試験計画が更に変更され，プロトコールすら提出されていないなどという事態を生み出したのであった（２００３（平成１５）年４月９日付「市販後調査基本計画書（変更届）」）。

3　ＩＮＴＡＣＴ試験の失敗を無視したこと

(1) はじめに

また，承認前の事実関係からの帰結として，被告国は，承認前の時点で既に第Ⅲ相ＩＮＴＡＣＴ試験で延命効果の証明に失敗したことを認識しつつ，そのことを無視してイレッサを承認したと言うべきである。このことは，単に杜撰な審査であったというに留まらず，承認の違法性を裏付ける極めて重大な問題であると言わなければならない。

以下，具体的に指摘する。

(2) ＩＮＴＡＣＴに沿った国内第Ⅲ相試験計画の取りやめ

被告会社は，申請時において，２００２（平成１４）年１月にＩＮＴＡＣＴの中間解析が実施され，最終解析は同年５月と報告していた（乙Ｂ１）。その後，被告会社は，審査センターからの照会への回答において，社内会議でＡＳＣＯでのＩＮＴＡＣＴの生存情報の公表を避け，８月への延期を決定した旨を報告した。世界で最も権威がある学会であるＡＳＣＯでの発表を取りやめた理由として，バイアスを避けるという点には不自然さが明らかに認められるものであった（西平成１８年７月６日付被告会社「求釈明申立書に対する回答書（２）」＝東平成１８年７月１９日付被告会社「求釈明書３に対する回答書（２）」の添付資料の事前照会に対する回答（以下，「事前照会回答」という）トー１－３の頁）。

他方，被告会社は，４月１８日付の市販後調査基本計画書で，イレッサの国内第Ⅲ相試験としてＩＮＴＡＣＴ１・２と同様のデザインによる２試験を含めた３つの試験を行う予定であることを報告していた（西平成１８年７月６日付被告会社「再求釈明申立書に対する回答書」＝東平成１８年７月１９日付被告会社「求釈明申立書に対する回答書」の添付資料１）。

また，審査センターからの照会（東乙Ｂ３）に対する回答では，ＩＮＴＡＣＴのいずれの試験結果も好ましくなかった場合には，それによる国内試験

を実施しないことも説明していた（事前照会回答ト－１－３の頁）。

そして，５月２１日，被告会社は，ＩＮＴＡＣＴ同様のデザインによる２試験を取りやめたことを市販後調査基本計画の修正として報告したのであった（西平成１８年７月６日付被告会社「再求釈明申立書に対する回答書」＝東平成１８年７月１９日付被告会社「求釈明申立書に対する回答書」の添付資料２）。

これらの情報から合理的に考えれば，ＩＮＴＡＣＴの結果が好ましくなかったということは当然に分かることである。遅くとも５月２１日の時点で，被告国は，ＩＮＴＡＣＴ試験で延命効果の証明が失敗したことを判断できたというべきである。

(3) 国がＩＮＴＡＣＴ試験失敗を認識していたこと

その後，５月２４日の薬事食品衛生審議会第二部会（乙Ｂ６）において，事務局は，ＩＮＴＡＣＴの結果公表時期について，延期後の公表時期として報告を受けていた８月ではなく，「本年度中」という表現で説明し，結果公表時期が間近であることを隠匿した（乙Ｂ６ｐ２８）。上述のような試験計画の変更が届け出られたことも全く説明していない。

また，後藤委員からＩＮＴＡＣＴ試験のデータを用いたブリッジング試験の実施を提案する発言がなされたのに対して，事務局は，ＩＮＴＡＣＴが単剤ではなく併用試験であるとして，承認にあたってＩＮＡＴＣＴ試験の結果公表を待つ必要はない旨を強調する説明をした。これは，承認審査の当初の予定では，国内第Ⅲ相試験としてＩＮＴＡＣＴと同様のデザインでの試験が行われようとしていたことと全く整合しない説明であり，上述のとおり試験計画変更の報告を受けていたことを考えれば，ＩＮＴＡＣＴの重要性から目を逸らせる意図があったと考えるべきである（以上，乙Ｂ６ｐ２８以下）。

これらの事務局の説明態度からは，あえてＩＮＴＡＣＴ試験結果が公表さ

れる前に承認を実現させようとする姿勢が窺われ，このこともふまえれば，被告国は，この承認審査中の段階で，実際にＩＮＴＡＣＴ試験で延命効果の証明に失敗したことを認識していたというべきである。

(4) 小括

以上のとおり，被告国は，ＩＮＴＡＣＴ試験で延命効果の証明に失敗したことを認識していたうえで，あえてその点を無視してイレッサを承認したものと言わなければならず，かかる承認は到底許されるものではない。

４　適応に関して著しく不適切な審査が行われたこと

審査報告書では，イレッサの適応に対する被告会社とのやり取りや審査センターの検討内容が記載されている。

そこでは，被告会社が，ＩＤＥＡＬ１などの結果により非小細胞肺がん一般に広くイレッサの適応を認めさせようと主張していたことが認められる。これに対して，審査センターは，「昨今においては科学的な根拠に基づいた医療が国内においても広く普及しつつあり，効能・効果に示される薬剤の適応対象についても，その臨床的位置づけと科学的な臨床データを踏まえた判断が，今後はより重要になるものと考えている。」と指摘したうえで，イレッサについてはセカンドライン以降の治療薬としての検証しかなされていないことなどを挙げて，被告会社の主張の全てに根拠がないと指摘していることも認められる。ファーストライン治療に関して見れば，「現時点における臨床的有用性は未だ明らかではない。」と結論付けている。そうであれば，ファーストラインを含めて適応を拡大してイレッサを承認することなど全く認められないことになるはずであった。

ところが，審査センターは，これらの指摘をし，「副作用が従来の抗癌剤に比べると軽微で，比較的案にに用いられることが懸念される経口剤である本薬

が適正に使用される」必要性までも指摘したにもかかわらず，結論においては，それと全く整合しない形で，適応を「非小細胞肺がん（手術不能又は再発例）」として有効性や安全性が検証されていない範囲にまで拡大した。この点の説明は何らなされていない。

このように，イレッサの適応がファーストラインを含めて拡大されたことについては，その審査の著しい不適切さを指摘しなければならない（以上，西乙Ｂ４＝東乙Ｂ１７ｐ３７以下。但し東はマスキングを一部外したもの）。

第３　まとめ

以上整理して述べたとおり，本件イレッサの承認までの審査過程を見ても，様々な角度からの問題性が認められ，極めて杜撰な審査の実態だったと言うべきである。このことは，被告国の責任を考えるにあたって極めて重要な事実である。

第３節　イレッサ承認の違法

第１　承認の違法性について

１　有用性が不明な医薬品の承認は違法であること

(1) 医薬品の存立基盤としての有用性

第１章で述べたとおり，医薬品としての有効性は科学的に証明されて初めてその存在が肯定され，その証明がなされない限り無効と評価されなければならない一方，危険性については疑いのレベルであってもそれに対する十分な検討がなされなければならず，それらのバランスを検討した結果として有用性，即ち副作用を上回る有効性があることが積極的に肯定された化学物質のみが医薬品として存立しうる。

この点は，クロロキン事件最高裁判決でも，「医薬品は，人体にとって本来異物であり，治療上の効能，効果とともに何らかの有害な副作用の生ずることを避け難いものであるから，副作用の点を考慮せずにその有用性を判断することはできず，治療上の効能，効果と副作用の両者を考慮した上で，その有用性が肯定される場合に初めて医薬品としての使用が認められるべきものである。」と判示されているとおりである。

薬事法上の厚生労働大臣の権限ないし義務を解釈するにあたっても，このことが大前提となることをまずは指摘しておく。

(2) 薬事法１４条における厚生労働大臣の権限

薬事法１４条は，新規医薬品について厚生労働大臣の審査承認権限を規定するが，これは，厚生労働大臣の事前審査と承認を要求することにより，有効性及び有用性が積極的に肯定できないような物が医薬品として市場に流通することを防止し，もって医薬品安全性確保を図る規定である。即ち，薬事

法１４条で規定された厚生労働大臣の権限は，承認申請がなされた化学物質について，その有効性や安全性を審査したうえで，有効性及び有用性を積極的に肯定できた化学物質についてのみ，医薬品として承認するという権限である。

(3) 有用性が肯定できない申請薬を承認してはならない義務

このようなことから考えれば，申請薬に医薬品としての有効性，有用性が積極的に肯定できない場合には，その申請薬の製造等を承認することは薬事法１４条から認められないこととなる。即ち，申請薬の有効性に疑念が残る場合，あるいは申請薬に危険性が認められ，有用性が積極的に肯定できるかどうかに疑念が残る場合，厚生労働大臣は，薬事法１４条により，かかる申請薬を医薬品として承認してはならない義務を負うのである。

かかる義務に違反して，厚生労働大臣が申請薬を承認した場合，その承認行為は違法となる。

2　厚生労働大臣の実質的審査義務

(1) 薬事法１４条による厚生労働大臣の実質的審査義務

以上述べた点からの帰結として，薬事法１４条は，厚生労働大臣に対し，申請された化学物質に有効性が認められるかどうか，危険性がどの程度のものであり，危険性を上回る有効性があり有用性が肯定できるかどうかについて十分な実質的審査を行うことを要求しているものと解され，単に申請者から提出された資料のみで判断を行うことや，審査において生じた申請薬の有効性や危険性に関する疑念をそのままにして承認をするということは薬事法１４条に反する。

このように，薬事法１４条により，厚生労働大臣は申請薬の有効性及び有用性に関して十分な実質的審査を行う義務を負う。この点は，更に下記のよ

うな事項を考慮すれば明らかである。

第１に，厚生労働大臣の医薬品安全性確保義務や，そのために付与された承認権限の重要性を考えれば，承認判断は，その時点における医学薬学の最高の水準に照らして行われなければならないのであり，少なくとも有効性や有用性の判断に影響を及ぼす疑念を放置して漫然と承認を行うことなどは薬事法上，全く許容されない。

第２に，申請者たる製薬会社は，利益追求を目的として，相当の開発費用をかけて医薬品の申請に至っているのであり，申請薬の有効性や安全性に疑問を抱かせるような情報を包み隠さず積極的に開示することは類型的に期待しがたく，承認を受けての市販を確保すべく有効性を強調し，危険性を過小評価することは当然にあり得ることとして想定しなければならない。この点からも，厚生労働大臣自らが積極的な調査を含めた実質的審査を行うことは法的な要請である。

第３に，厚生労働大臣が実質的審査の義務を負うと解しない場合，厚生労働大臣が審査を懈怠すればするほど，当該申請薬の有効性や安全性に疑念を抱かせるような事実は明らかとならず，結果としてその責任を免れるという不都合な結論ともなりかねない。これでは，医薬品の安全性確保という薬事法の目的が完全に没却される。

(2) 実質的審査の方法

ア　積極的調査による実質的審査

以上のとおり，厚生労働大臣は，薬事法１４条の承認権限行使にあたって，申請者からの申請資料のみを検討して承認することは許されず，特に，当該申請薬の有効性や安全性に関して疑念を抱かせるような事実があった場合には，その疑念が払拭されて有効性及び有用性が肯定できるかどうか積極的な調査を行わなければならない。その方法としては，自ら文献

等の調査を行うほか，申請者に対して必要な追加照会を行って調査，回答を行わせることが挙げられる。

このような積極的な調査を行わない場合，薬事法上の実質的審査義務を果たしたとは全く評価しえない。

イ　抗がん剤の有効性審査について

この点，抗がん剤を例としてまず有効性審査について述べる。

抗がん剤のⅡ相承認の場合には，その承認時点では抗がん剤としての本来的な有効性は検証し得ない。また，通常，第Ⅱ相試験は対照群を置かない小規模患者群による試験であるから，単群の腫瘍反応率をもってその効果を評価することには高い困難性が伴う。

これらを前提として，申請された抗がん剤について高い腫瘍縮小効果が肯定できるかどうか，抗がん剤の有効性たる延命効果が見込まれるかどうかという点について，積極的調査を含む十分な実質的審査を行わなければならない。

ウ　抗がん剤の安全性審査について

次に，安全性についても，抗がん剤のⅡ相承認の場合は，少数の患者群での治験しか行われていないことが通常であり，そこで現れた重篤な副作用について十分な検討を行うことは当然として，申請薬の危険性に関して現れた他のあらゆる情報について十分な調査を行うことによる慎重な審査を行わなければならない。申請薬が海外で既に承認されている場合には，海外での使用実績とその安全性について調査を行うことが必要であり，また，本件のように拡大治験プログラム（ＥＡＰ）での使用が行われている場合には，その使用実績や安全性について十分な調査による審査を行わなければならないのである。

なお，抗がん剤は一般的に重篤な副作用が避けがたいとされており，有効性と安全性のバランスが認められるとの判断は相当に困難が伴うものである。そのため，申請薬から発生すると考えられる重篤な副作用については，その重篤性や想定頻度など当該副作用についての十分な検討を行うことなしに安全性などは確認し得ない。想定頻度については，いわゆる「３倍の法則」，あるいは一定母数で発生した副作用患者数についての「信頼区間」など統計原則を前提とし，その頻度を過小評価することのないように十分な検討が行われなければならない。これは，治験での副作用についても該当することであるが，治験外使用から報告された副作用についても同じである。最低限，国内での使用患者数を確認することは不可欠である。治験外使用の場合には，その使用患者全体の副作用が整理されて報告されるシステムになっておらず，報告暗数がある。そのため，上記使用患者数の確認によって初めて，当該副作用がどの程度の頻度で起こっているか，報告暗数がどの程度であるかが確認できることとなる。そして，その結果をふまえて申請者に対して報告暗数を可及的に解消すべく国内副作用発生状況を確認することも必要である。

以上のような調査なしに，申請薬の実質的な安全性審査を行ったとは到底評価できない。

(3) 判例から認められる厚生労働大臣の実質的審査義務

このような申請薬承認に際しての厚生労働大臣の実質的審査義務は，これまでの薬害事件の判決でも認められているところである。

特に，いわゆる薬害スモン事件では，各地裁の判決において繰り返し厚生労働大臣の実質的審査義務を肯定する判断がなされているので，幾つかの判決について以下指摘する。

①　スモン金沢判決（金沢地裁昭和５３年３月１日判決）

薬害スモン事件金沢地裁判決では，厚生大臣の実質的審査義務を認め，下記のとおり判示されている。

「ところで右審査の対象は，医薬品としての「安全性」といつた極めて抽象的なものであり，これはまた有効性とのかね合いで判断される相対的な概念であるから，判断の巾は広く，したがつてこれが適正を期するには，審査の方法を制限的なものにしておいてはならないはずである。事実薬事法制上には，審査方法について特にこれを制限する規定がない。結局厚生大臣としては，医薬品の安全性確認のためには，無方式による実質的審査義務を負っているというべく，そうだとすれば，申請者が提出した資料に限らず，必要があれば，例えば職権で，資料の追加提出を命じたり，自ら国内外の文献を収集，調査し，或いは他の適当な機関に各種の試験を行なわしめるなど，当該具体的事案のもとで適切と考えられるあらゆる方法をとることが可能であり，またこのような方法を駆使することによって，審査に万全を期する法律上の要請があつたものといわねばならない。」

② スモン福岡判決（福岡地裁昭和５３年１１月１４日判決）

薬害スモン事件福岡地裁判決でも，厚生大臣の負う医薬品安全性確保義務の具体的内容につき，スモン事件でポイントとされていた文献調査に関する積極的義務を肯定し，下記のとおり判示されている。

「少なくとも文献調査に限っていえば，公定書収載時，公定書外医薬品の製造・輸入の許可時は勿論のこと，その収載，許可の後も継続的に，当該医薬品のみでなく，その類似構造化合物を含め，副作用情報等に関する内外の文献を自ら収集，調査し，又は，許可申請者等をしてそれをさせる義務があることは当然のことである。費用，時間，人材等の点からみても，医薬品に関する内外の右文献の収集調査義務は，最も初歩的，かつ，基本的なものといつてよい。（中略）そして，原則的には公定書収載時又

は許可時点で医薬品の安全性に疑惑がもたらされて欠陥医薬品（これは第四章第一で詳述した。）かもしれないとの情報がでてきたら，新たにそれを積極的に否定しきれる資料を入手，獲得しない以上，公定書に収載してはならないし，許可をしてもならない。」

③ スモン京都判決（京都地裁昭和５４年７月２日判決）

また，薬害スモン事件京都地裁判決でも，厚生大臣自らの実験，ないし申請者への指示を含めた審査をすべきことにつき下記のとおり判示されている。

「その安全性は直接国民の生命，健康に影響し本件スモン患者の重症例がそうであるように取返しのつかない重大な結果を生むのであるから，その当時における最高の学問水準，知見を以て慎重，綿密な審査を行って決めるべき性質のもので，安全性に疑があって薬品としての価値に疑問があれば簡単に許可，承認をなすべきものでないから安全性の面で自由裁量の余地はほとんどないものというべきである。又それでも尚厚生大臣がこれを許可承認する必要のある場合はその本質を説明し反作用を警告し，用法，用量，投与期間，したがってその総投与量はいかにあるべきかを十分検討し，安全，有効な領域を設定してそうした内容の許可，承認をなすべきであって過大投与，無制限投与を許すような結果の発生を未然に防止すべきものといわねばならない。医薬品の有用性を判断する手段方法は民訴法の弁論主義のような制約があるわけでないから厚生大臣は申請者たる製造業者等に動物実験，臨床その他内外の各種資料の提出を命じ又自ら内外の文献を収集調査する等あらゆる手段を用いて審査し許可，承認，又はその取消変更等の処分を行うべきものといわねばならない。当裁判所は被告国が常にあらゆることを自ら実験せねばならないとは考えないが必要な実験は申請者にそれを命じ結果の報告を提出させて検討すればできるものと考えるしそれで不十分なものは自ら実験することを辞すべきでなく，その

規模等の理由で自ら実験できないものはそれができるまで許可，承認を待たすなり，販売中止を命じて安全性の確認をなすべきものである。」

④　スモン静岡判決（静岡地裁昭和５４年７月１９日判決）

薬害スモン事件静岡地裁判決でも，厚生大臣の実質的審査義務を認めて下記のとおり判示されている。

「そして，その安全性確保の方法は，これを局方外医薬品についての製造等の許可・承認の場合についてみれば，厚生大臣は，申請にかかる医薬品につきその成分・分量・用法・用量・効能・効果等を審査して（薬事法一四条），それが無害且つ有効な医薬品であるか否かを判断すべきものとされ，又同法及び同法施行規則によれば，厚生大臣は，必要に応じて，前記諮問機関に諮問して答申を求め，或いは申請者に製品に関する文献の写，実験資料その他の参考資料の提出を求め得るものとされているが，その審査の基準，方法については別段の規定はないのであるから，当該事案について適切と考えられるあらゆる方法をとることができ，又考えられるあらゆる方法をとることによって，審査に万全を期する義務があるといわなければならない。即ち，厚生大臣は，申請者の提出した資料を十分に調査検討すべきことはいうまでもなく，更に必要に応じて申請者に資料の追加提出を命じ，或いは自ら内外の文献を調査し他の適当な機関に各種の試験を行なわせる等して，当該医薬品及びその類似構造化合物についての副作用情報をでき得る限り収集すべきであり，当該医薬品の安全性に疑点が生じた場合には，新たにこれを積極的に否定し切れる確実な資料が得られてその疑点が十分に解明されない限り，その製造等の許可・承認をしてはならないのである。」

3　クロロキン事件最高裁判決について

(1) はじめに

次に，薬害事件における最高裁判決としてクロロキン事件判決が存在することから，承認の適法性に関する判示内容と本件との関係について整理する。

(2) クロロキン事件最高裁判決における承認の適法性に関する判示

クロロキン事件最高裁判決は，厚生大臣による医薬品承認行為と国家賠償法上の違法との関係につき，次のとおり判示している。

先に指摘したとおり，同判決では，医薬品について「治療上の効能，効果と副作用の両者を考慮した上で，その有用性が肯定される場合に初めて医薬品としての使用が認められるべきである。」と判示しており，有用性が積極的に肯定されて初めて医薬品たり得ることを明示した。

そのうえで，「厚生大臣は，特定の医薬品・・・の製造の承認をするに当たって，当該医薬品の副作用を含めた安全性についても審査する権限を有するものであり，その時点における医学的，薬学的知見を前提として，当該医薬品の治療上の効能，効果と副作用とを比較考量し，それが医薬品としての有用性を有するか否かを評価して・・・製造承認の可否を判断すべきものと解される。したがって，厚生大臣が特定の医薬品を・・・製造の承認をした場合において，その時点における医学的，薬学的知見の下で，当該医薬品のその副作用を考慮してもなお有用性を肯定し得るときは，厚生大臣の・・・行為は，国家賠償法１条１項の適用上違法の評価を受けることはないというべきである。」と判示している。

(3) 同判決の判示内容について

同判決においては，「その時点における医学的，薬学的知見」を前提とした審査について判示されているが，その解釈にあたっては特に下記の点が重要である。

ア　同判決では，承認審査の方法として，「その時点における医学的，薬学的知見」を前提として当該医薬品の有用性を評価すべきとの審査方法が指摘されている。「その時点における医学的，薬学的知見」という場合，当該申請薬自体の有効性等に関する知見と，当該申請薬の有効性や有用性評価の基準として用いられるべき一般的な知見とがありうるところ，クロロキン事件最高裁判決で指摘されているのは，後者の一般的な知見を前提として，当該申請薬の有効性や有用性を評価すべきということである。

　例えば，学会や有力な医師が当該申請薬について積極評価をしていた場合に，それにしたがって有用性ありと評価すれば適法となるなどという考え方が示されているものでは全くない。

イ　また，「その時点における医学的，薬学的知見」とは規範的概念であり，審査当時，実際に国が認識し，判断の前提としていた知見のみではなく，認識すべき知見も含まれるものである。先に述べたように，厚生労働大臣の承認審査が，その時々における医学薬学の最高の水準に照らして行われるべき実質的審査であり，その実質的審査を全うするための積極的調査が重要性を有していることなどを考えれば，このことは当然である。

　この点，宇賀克也東京大学大学院教授も，同判決の評釈において，「本件最高裁判決は，医薬品の審査は，『その時点における医学的，薬学的知見』を前提として行われるとしているが，製薬会社から提出された文献や症例報告のみを対象として審査したのでは，『その時点における医学的，薬学的知見』に基づく審査とはいえないであろう。製造承認等を申請する製薬会社が，副作用を報告したり，有効性を否定する症例を報告したりすることは，一般的にいって期待しがたいからである。」と論じているとおりである（判例時報１５５５号２０３ページ以下）。

同判決は，先に指摘した医薬品評価の観点を明示したうえで，当時の知見を前提とした申請薬の評価という審査方法を判示しており，他方で，実際に審査当時に国が認識していた知見の範囲を判断の前提としていない。これらの点から考えても，同判決も上記のような考え方を前提としていることは明らかである。

(4) クロロキン事件と本件との違い

ア　なお，クロロキン事件において対象薬たるクロロキン製剤の承認が行われたのは昭和３０年代である。クロロキン事件最高裁判決での判示内容を前提として，本件での承認の違法性を判断するとしても，前提となる事実関係を大きく異にすることも指摘しておく。

① まず，クロロキン事件において問題薬が承認された当時と異なり，イレッサの承認時点では，第Ⅲ相比較試験までの段階的試験による医薬品有効性評価方法が確立していた。同様に，危険性評価についても，臨床試験における副作用による評価，治験薬副作用報告制度に基づく副作用症例の集積などのシステムが確立していた。

② クロロキン事件の場合は，問題とされた各製剤の承認以前において既にクロロキン製剤の国内外での使用実績があった。

他方，イレッサの場合は，世界初の承認であったため，日本での承認以前は拡大治験プログラム（ＥＡＰ）を除き国内外での使用実績がなかった。また，イレッサの申請資料や照会回答内容などは非公開であり，治験薬副作用報告症例も公開されておらず，ＥＡＰでの使用実績について被告会社などが整理して公開するということもなかった。

イ　このような事案の違いを考えれば，クロロキン事件最高裁判決が判示する規範はともかく，それ以外の判断部分は本件の参考とされるべきもので

はない。

本件では，医薬品としての有効性及び安全性評価システムの進展と非公開審査により，イレッサ承認審査にあたっての評価材料となるべき重要な情報は，被告会社と国のみが保有していた。第三者たる専門家が全体情報をふまえた総合評価を為し得る状況には全くなく，全ての情報を総合評価した結果としてのイレッサ自体の有用性についての医学的，薬学的知見は存在しなかった。特定の試験結果を評価する専門家の意見などは，本件で承認の違法性を検討するにあたって重要な意味を持つものではなく，ましてや，厚生労働大臣が，かかる限定的な情報を前提としてイレッサを積極評価する専門家の意見に従うべき義務があったなどという立論は全く成立し得ない。

(5) 小括

以上のとおり，承認の違法性に関する原告の上記主張は，クロロキン事件最高裁判決をふまえて考えても正当性を有するものである。

また，同判決からは，イレッサの承認の違法性を検討するにあたって，その有用性について積極的な評価をする専門家の意見などが重要な意味を持つものではないことも当然に認められることなのである。

4　まとめ

以上述べたとおり，厚生労働大臣は，申請薬の承認審査にあたって，その有効性や安全性に関して積極的な調査を含む実質的審査を行うことが薬事法上義務づけられている。

また，厚生労働大臣は，申請薬の承認審査において有効性や有用性に対する疑念がある場合には，調査によってその疑念が払拭されて有効性及び有用性が積極的に肯定されない限り，申請薬の承認をしてはならない義務を負うもので

ある。

第２　抗がん剤のⅡ相承認とその適法性

１　はじめに

本件の特徴として，１９９１（平成３）年の「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（西乙Ｄ７＝東乙Ｈ７，「旧ガイドライン」）を前提として，第Ⅲ相試験結果をまたずにイレッサが抗がん剤として承認された点がある。そこで，以上述べたことをふまえて，抗がん剤のⅡ相承認とその適法性についての主張を改めて整理する。

２　医薬品の有用性評価とⅡ相承認について

第１章及び第２章第１節で述べたとおり，医薬品の有用性評価については，第Ⅲ相大規模比較臨床試験結果に基づく有効性評価と危険性とを比較して行うということは，イレッサ承認時以前に医学的薬学的知見として確立しており，抗がん剤においても，そのような医薬品としての有用性評価方法は全く同じであった。即ち，一般の医薬品とは異なって抗がん剤の場合は第Ⅲ相試験を経ずに医薬品としての有効性や有用性が検証できるなどという知見は存在しないのである。

旧ガイドラインでも，第Ⅲ相試験までの段階的試験によって抗がん剤の有効性，有用性を評価することが明記されていた。旧ガイドラインは，抗がん剤の臨床評価方法について，専門家から構成された委員会で検討してまとめたものであって，Ⅱ相承認を許容する記載があるからと言って，抗がん剤の有効性評価は通常の医薬品と異なって第Ⅱ相試験の結果でよいことを医学的薬学的知見として表明したものではない。即ち，旧ガイドラインで示された段階的試験による抗がん剤の評価方法と，その中に含まれているⅡ相承認に関する記載とは質が異なるものであって，それを混同して全体が確立した当時の医学的薬学的

知見であるかのように主張することには全く理由はない。

以上より明らかなように，抗がん剤のⅡ相承認とは，第Ⅱ相試験結果による有効性の見込み程度の内容と，その時点での情報に基づく危険性とを比較するものであって，抗がん剤としての本来的な有効性及び有用性評価を行って承認するというものではないのである。

3　Ⅱ相承認と薬事法１４条との関係

先に述べたとおり，厚生労働大臣は，薬事法１４条によって有用性が積極的に肯定された申請薬のみを承認すべき義務を負うところ，抗がん剤のⅡ相承認は，抗がん剤としての有効性及び有用性を確認することなく承認するものであって，同条が本来的に予定する承認制度から考えると，その重大な例外である。

被告らは，Ⅱ相承認につき，がんという疾患の重篤性や有効な治療法が十分ではないことなど，がん患者の利益という観点を強調するが，そのようなことによって無限定に抗がん剤のⅡ相承認が正当化されることはない。

この点は，抗がん剤の審査担当者の認識からも裏付けられる。イレッサの承認以前に審査センターに審査官として所属し，分子標的薬とされていたハーセプチン等の新抗がん剤の承認審査に携わった島田安博は，標的分子が明確になっていたハーセプチン等と異なって，イレッサの場合は，「臨床検体でのＥＧＦＲの発現，奏効との関連などについて十分な検討がなされているとはいえない」ことを批判したうえで，「当該疾患に対してその当該分子がどういう状況なのかというデータを十分検討し，最終的には患者で対象分子と臨床的な意味合いの相関を十分に見ていく必要がある。分子標的が一時的に改善したからそれで十分であるということではなく，それが臨床的な効果につながるかどうか示されない限りは薬剤としてものにはならないと思われる。審査というのはあ

る意味で非常にシンプルであり，よいものはよい，悪いものは悪い，曖昧なものは認めなくてよい，というスタンスでよいと考えている。」などと指摘している（西甲Ｈ２０＝東甲Ｇ６８ｐ１２９以下）。

「曖昧なものは認めなくてよい」という指摘は，まさに，薬事法１４条の解釈として上述した「有用性が積極的に確認されたもののみが医薬品たり得る」という考え方と合致する。更に，抗がん剤にあっても，代替指標の結果のみをもって有効性を判断することは誤りであって，臨床的な効果について十分検討がなされなければならないとの指摘は，無限定にⅡ相承認が許されるかのような被告らの主張が全くの誤りであることを裏付けるものである。

患者の利益という観点をふまえて，Ⅱ相承認自体が薬事法１４条に反すると一義的には考えないとしても，本来的には薬事法１４条と抵触する抗がん剤のⅡ相承認が無限定に許されることなどあり得ないのであって，Ⅱ相承認を適用する趣旨に遡り，同法との関係での適法性が厳格に検討されなければならない。この点は既に主張しているところであるが，改めて必要性，許容性の観点から下記のとおり整理しておく。これらのいずれかでも満たさないⅡ相承認は違法となる。

４　Ⅱ相承認の適法性

(1)　必要性の観点

まずもって，がん患者の利益に叶うということは，Ⅱ相承認制度の正当化事由であるとともに，具体的な各申請薬の承認においても満たされていなければならないことは当然である。そうでなければ，例外的なⅡ相承認を必要とする基盤を完全に欠くのである。

具体的には次のとおりであり，これらの全てを満たさずになされた承認は違法となる。

① まず，当該申請薬に関して，第Ⅲ相試験による有効性の証明までに相当長期間がかかると具体的に見込まれる場合であることが必要である。このような場合であって初めて，当該申請薬に関して例外的なⅡ相承認を行う患者利益という必要性が具体的に生じるのである。

② その場合であっても，承認時点において，当該申請薬の有効性を証明できるような第Ⅲ相試験の迅速な実施が担保されていることもまた必要である。具体的には，旧ガイドライン及びその解説論文にあるとおり，有効性を証明できる適切なデザインによる第Ⅲ相試験計画が具体的に存在することの確認が必須であり，その確認は，実施計画書（プロトコール）ないしそれに準じた計画書を申請者から事前提出させることによりなされなければならない。

本来的ながん患者の利益は有用性の確認された抗がん剤の使用という点にあるのだから，上記の点が満たされない場合もまた，がん患者の利益という必要性に基づく例外的なⅡ相承認という正当性の基盤を欠くのである。

(2) 許容性の観点

上述のとおり，Ⅱ相承認においては，有効性に関して第Ⅱ相試験の代替指標の結果による本来的な有効性の見込みという極めて弱い判断しかなし得ない。したがって，最低限，有効性に関してはそれが肯定される相当の見込みがあることが必要であり，また，それとの対比で高度の安全性が確保されていなければならない。相当程度の危険性が認められる場合には，その時点で有効性の見込みと安全性とのバランスが欠如することとなり，第Ⅲ相試験結果をふまえずにⅡ相承認することはもはや許容できないのである。

この点を具体的に検討すると以下のとおりであり，これらを満たさない承認は違法となる。

① 第１に，効果の点である。その時点までの情報から考えて，当該抗がん剤の有効性が肯定される相当の見込みが認められることが必要であり，最低限，延命効果に関する否定的な情報がないことは不可欠である。

② 第２に，バランスの点である。その時点までの情報から高度の安全性が認められ，第Ⅱ相試験結果からの有効性の見込みとの比較でバランスが保持されていると認められることも必要となる。

積極的に有用性が肯定されたもののみが医薬品たり得ること，薬事法１４条に基づく厚生労働大臣の実質的審査義務など上述した点を考慮すれば，仮に，その時点までの情報から高度の安全性が認められず，少しでもバランスに疑いがある場合には承認は許されない。積極的調査によって高度の安全性が確認されてバランス欠如の疑念が払拭されるか，あるいは，適切な警告表示，全例調査，使用限定など万全な安全性確保措置によってバランスが積極的に肯定できることが必須となる。

被告国は，これらの安全性確保措置について規制権限不行使の問題として承認と分離した主張をしているが，上記のように，本来，承認の違法性の判断要素として捉えられなければならないものであることを再言しておく。

(3) 小括

以上，必要性と許容性の観点からⅡ相承認の適法性について具体的に整理した。これらの一つでも満たさずになされた抗がん剤のⅡ相承認は，違法である。

第３　Ⅱ相承認における適応と承認の違法

また，抗がん剤をⅡ相承認する場合，第Ⅱ相試験までの治験においては少数かつ限られた範囲の被験者により，当該投与法の下での腫瘍縮小及び危険性が

確認され得るに過ぎない。言い換えれば，治験と異なる投与法，治験の選択基準の範囲外の患者（高齢者，全身状態不良患者，放射線など他治療のある患者）については，当該申請薬の有効性や安全性については何らの確認もなされていないのである。

既に述べているとおり，抗がん剤のⅡ相承認は薬事法１４条に抵触するものであって，がん患者の利益の観点から適法性を厳格に解しなければならないところ，第Ⅱ相試験までの投与法や対象患者群を外れる範囲に関してはその有効性すら確認されていないのである。したがって，抗がん剤をⅡ相承認するにあたって治験での投与法や対象患者範囲を超えて適応を拡大して承認をすることは原則として許されない。

第４　イレッサの承認が違法であること

１　はじめに

以上をふまえて考えると，本件イレッサの承認が違法であることは明らかである。以下，４つの観点から整理する。

２　必要性の観点からの違法

(1) まず，イレッサの承認については，がん患者の利益を正当性の基盤とする例外的なⅡ相承認の必要性すら満たしておらず，この観点だけからもイレッサの承認が違法であるとの評価は免れない。下記の２点を指摘する。

(2) 第１に，第Ⅲ相ＩＮＴＡＣＴ試験の結果が間もなく公表される時点でのⅡ相承認だったことである。即ち，承認申請の時点ではＩＮＴＡＣＴの結果が２００２（平成１４）年５月に公表されることが被告会社から報告されており（乙Ｂ１），その後，結果の公表は延期されたが同年８月に公表されることが報告されていたのであった（事前照会回答ト－１－３の頁）。患者の本

来的利益が有用性の確認された抗がん剤の使用ということにあるという観点から，当然に第Ⅲ相試験結果をふまえて承認の可否を判断しなければならなかったところ，あえてその結果をまたずにイレッサは承認されたのであった。

(3) 第２に，被告会社から国内第Ⅲ相試験の実施計画書ないしそれに準じた書面すら提出させず，第Ⅲ相試験によってできるだけ早期に有効性を確認させることを何ら担保しないままに承認した点である。即ち，本章第２節，第２，２項で整理したとおり，旧ガイドライン（西乙Ｄ７＝東乙Ｈ７）で承認時までの提出が要求されていたのは，まずもって第Ⅲ相試験の実施計画書（プロトコール）であり，少なくともそれに準じた詳細な試験実施計画であった。しかし，本件では，市販後臨床試験基本計画書の中で第Ⅲ相試験の予定がわずか数行で報告されていただけであり，かかる試験計画書など提出されなかったのであった。

３　許容性①（効果）の観点からの違法

第２章第１節で指摘したように，イレッサについては，第Ⅱ相ＩＤＥＡＬ試験の結果から，非小細胞肺がんのセカンドライン治療において高い腫瘍縮小効果があると考えること自体に合理的な疑念が存在していたのであって，イレッサの延命効果が認められない可能性も当然に念頭に置かなければならない状況だった。

更に，本章第２節，第２，３項で述べたとおり，被告国は，承認前の時点で，ＩＮＴＡＣＴ試験で延命効果の証明に失敗したことを認識していたというべきであって，少なくとも，そのように判断すべき十分な情報を入手していたのであった。

ＩＮＴＡＣＴ試験結果がイレッサの有効性に関する重大な情報であることは

間違いなく，承認時において，イレッサの延命効果に関する否定的な情報が存在していたのであった。

このような点から考えても，本件イレッサの承認は違法である。

4　許容性②（バランス）の観点からの違法

(1) また，第２章第２節で述べたとおり，イレッサの危険性を示す様々な情報，特に，多数報告されていた間質性肺炎の副作用から考えて，イレッサによる間質性肺炎の副作用が極めて重篤かつ致死的なものであることは明らかであり，イレッサの安全性が欠如していたことはイレッサ承認前の段階で既に明らかになっていたと言うべきであった。前項で指摘したイレッサの有効性について存在していた問題点に加えて，かかる高度の危険性の点からは，承認当時の医学的薬学的知見を前提として，イレッサについては，日本人の非小細胞肺がんに対する有用性を否定されなければならなかったのであり，端的に，この点から見て本件承認は違法である。

(2) 少なくとも，承認当時の医学的薬学的知見を前提として，イレッサの危険性を示す諸情報を検討すれば，イレッサの安全性に対する重大な疑念があったことは間違いのないことであり，そのままでは，高度の安全性の存在や，有効性の見込みとのバランスなど全く肯定し得なかった。

(3) そうであれば，まずもってイレッサの危険性を示す諸情報を受けての十分な検討，特に，ＥＡＰからの死亡例を含めた日本人の間質性肺炎の副作用報告をふまえ，日本人の非小細胞肺がん患者に対する危険性を改めて十分に検討し，安全性に対する疑念が払拭されて高度の安全性があると確認されなければ，イレッサを承認することなど認められないことであった。

ところが，この観点からの実質的審査が行われたことは全く認められな

い。本章第２節，第１及び第２で整理したとおり，イレッサによる間質性肺炎の危険性やそれへの対処について十分な実質的審査が行われたとは全く評価し得ない杜撰な実態だった。例えば，拡大治験プログラム（ＥＡＰ）から日本人の死亡例が報告されたことをふまえた何らの実質的審査が行われなかったことだけから考えても，厚生労働大臣に課せられた実質的審査義務が尽くされたものとは到底評価し得ない。

かかる実質的審査を尽くさず，有効性の見込みと安全性とのバランスを肯定し得ないままで行われた本件承認は違法である。

(4) また，高度の危険性が認められていたことに対して，添付文書での警告表示を始めとした注意喚起，全例調査，使用限定といった安全性確保の諸措置を行うことにより高度の安全性及び有効性の見込みとのバランスが肯定できるかどうかという検討も全く行われず，かかる安全性確保措置は全くとられなかった。この視点からも，有効性の見込みと安全性とのバランスを肯定し得ないままで行われた本件承認は違法である。

5　適応を拡大して承認した違法

(1) また，ＩＤＥＡＬ試験がセカンドライン以降の患者群に対する単剤投与であったことや，ＩＤＥＡＬ試験の適格除外患者基準を無視し，ファーストラインや放射線併用などにも適応を拡大してイレッサを承認したという点を考えても，その拡大された適応範囲について，先に述べたようなⅡ相承認の必要性，許容性のいずれも充たされることはなく，承認を適法とすることなど全くできない。

(2) イレッサは，非小細胞肺がんに対する初の分子標的薬として申請がなされたところ，その作用機序から想定されていた癌腫と実際に腫瘍が縮小した癌

腫とが合致しないなど，ドラッグデザインの基幹において問題点が存在していた。最も注意すべき間質性肺炎の副作用についても，症例報告から日本人に多発傾向が認められており，死亡例も報告されるなど高い危険性が明らかとなっていたうえ，間質性肺炎の副作用については，リスク因子やハイリスク患者群すら十分に分析されずに不明なままの状況であった。

このような様々な問題から考えれば，イレッサについて臨床試験が行われていない患者範囲に対する効果やそれと安全性のバランスを推測するような基盤は全く欠如していたと言わなければならない。これを単なる抗がん剤承認の実務から正当化することも全く認められないのであって，適応の拡大に全く合理性は認められないのである。

(3) この点は，審査の内容を検討しても明らかである。本章第２節，第２，４項で指摘したとおり，審査報告書（西乙Ｂ４＝東乙Ｂ１７ｐ３７以下）での報告からも，できる限り適応を広げようと主張する被告会社の理由付けをことごとく否定しておきながら，結論としてはそれと全く整合せずに，臨床試験の範囲を超えて適応拡大を肯定したことが認められるのであって，イレッサの適応について適切な審査など全く行われていなかったのである。

上記審査において，審査センターは，ファーストラインへの適応拡大について「現時点における臨床的有用性は未だ明らかではない。」と結論付けていた。それにもかかわらず，公表間近のＩＮＴＡＣＴの結果もふまえずに標準的な治療法が存在する領域にまで推測で適応を拡大することには全く合理性が認められない。

(4) また，放射線療法の点などＩＤＥＡＬの患者基準を超えて適応を拡大したことについても，例えば，審査センターがイレッサによる間質性肺炎発症例と取り扱った１０症例の中には，放射線治療を受けていた症例として，海外

４症例中の１例目（乙Ｂ１３－１），同３例目（乙Ｂ１３－３），追加報告３症例中の１例目（乙Ｂ１４－１），同２例目（乙Ｂ１４－２）と多数の報告がなされていたことから考えても，この点，十分な実質的審査も行わずになされた適応拡大に全く合理性は認められないのである。

(5) このように，本件において，適応を「手術不能又は再発非小細胞肺癌」とまで拡大してイレッサを承認した点においても，違法との評価は免れない。

６　まとめ

以上のとおり，抗がん剤のⅡ相承認の適法性の観点，適応拡大の観点とあらゆる角度から考えてイレッサの承認は違法であることが認められ，この点において，被告国は国家賠償法１条１項による損害賠償責任を免れない。

第４節　承認以外の点における安全性確保義務懈怠の違法

第１　規制権限不行使の安全性確保義務懈怠と国家賠償責任

１　はじめに

これまでに述べたとおり，厚生労働大臣がイレッサの承認にあたって，適切な警告表示を始めとする安全性確保措置を悉く怠ったことについては，まずもって，承認時における有用性判断の誤りの内容として把握され，承認の違法性において論じられなければならない。この点，前項で述べたとおり，イレッサの承認については，承認時までの情報をふまえてその当時の医学的薬学的知見に照らし，イレッサについて有効性の見込みやそれと安全性のバランスを肯定することなど全くできなかったにもかかわらず，安全性確保措置も取らずに漫然と行われたイレッサの承認は違法である。

但し，承認時におけるバランス判断の問題性を横に置き，厚生労働大臣がイレッサの承認時において適切な警告表示を始めとする安全性確保措置をとらなかったことについて，規制権限不行使の問題として検討しても，その不行使には何らの合理性も認められず違法であり，被告国は国家賠償法１条１項による損害賠償責任を負う。

また，厚生労働大臣がイレッサの承認後も引き続き負う安全性確保義務の重要性をふまえて，承認後について見ても，迅速な規制権限を行使しなかったことについても何らの合理性も認められず違法であり，被告国は国家賠償法１条１項による損害賠償責任を負う。

２　クロロキン事件最高裁判決の判断基準について

(1) 国の権限不行使がいかなる場合に違法となるかは，権限を行使すべき作為義務がいかなる場合に生じるかという問題と捉えられる。

薬害事件でこの点について判断したものにクロロキン事件があり，その最高裁判決では，権限の不行使が違法とされる場合として，「権限の不行使がその許容される限度を逸脱して著しく合理性を欠くと認められるとき」という基準を示している。

(2) 同判決では，いかなる場合に権限不行使が許容限度を逸脱して著しく合理性を欠くと認められるか，作為義務発生要件については明示されていない。この点，裁量権収縮理論，裁量権消極的濫用論など諸説があるが，下記の観点からの総合判断によるということについては，概ね合致が見られていると考えられる（宇賀克也「規制権限の不行使に関する国家賠償」判例タイムズ８３３号３８ページ以下参照）。

① 被侵害法益の重要性

行政庁の権限不行使が問題となる場面としては，消費者事件などで経済的利益が侵害を受ける場合もあるが，何よりも生命と健康は，それが一度失われれば取り返しのつかないことから，より強くその権限行使が要請される。

② 予見可能性

行政庁が危険を予見することが不可能な場合に作為義務を課すことはできないという考え方からの要件とされている。危険の予見が具体的である程，後記の期待可能性が高まるなど権限行使への要請が強まる。

③ 結果回避可能性

当該権限の行使によって危険を回避しえたことを要件とするものである。特に，行政庁がその権限を行使することが容易であり，そのことで，被害の発生が回避できるなら，その権限行使はより強く要請されることとなる。

④ 期待可能性

権限行使に対する国民の期待可能性という観点である。

医薬品承認制度の下において，医薬品については，厚生労働大臣が申請薬の有用性や必要な安全性確保について十分な検討を行い，適切な形で承認の判断がなされ，その後も危険性情報の適切な検討と対応が行われているとの国民の信頼が存在する。また，新医薬品の承認審査において有効性や有用性評価の前提となる全体情報は国と製薬企業のみが保持しており，一般国民はそれらを把握し得ないうえ，営利企業たる製薬企業が自主的に十分な警告や使用規制を行うことも期待しがたい。

したがって，当該医薬品の安全性について正しく評価できるに足る情報が適切に開示されることを始めとして，厚生労働大臣がその規制権限を積極的に行使することに対する期待可能性は高い。

3　本件における基準該当性について

(1) 以上の作為義務要件として論じられる内容に即して本件を考えた場合，まず，①ないし③の要件該当性など本件では問題にならず，これらの観点からは，規制権限行使がなされるべき強い要請が認められることを指摘する。

①に関しては，本件で問題となっているのがイレッサによる間質性肺炎という致死的な副作用であり，規制権限を行使しない場合に侵害される法益は人の生命という極めて重大な法益であることが指摘できる。また，②，③に関して，本件では実際に分かっていた致死的な間質性肺炎の副作用に対して，承認時に適切な規制権限が行使されることで可及的被害防止が図りうることを考えれば，これらの要件該当性を問題にする余地はない。

(2) 次に，④（期待可能性）の点を考えても，本件では，各規制権限が行使されるべき期待可能性としては極めて高いものが認められる。

前記④で医薬品行政における期待可能性について述べた点だけでなく，本

件事案から具体的に考えれば，厚生労働大臣がその規制権限を適切に行使して安全性確保を図ることについて，高度の期待可能性の存在が肯定されるというべきである。

例えば，前宣伝を含めてイレッサについて安全性の高い分子標的薬との一般的評価が生み出されていた状況で，被告会社が審査過程においてもイレッサによる間質性肺炎の副作用を容易に認めようとしない姿勢だったことから考えれば，被告会社が自主的に危険情報の開示や可及的安全性確保措置を講ずることは全く期待できず，厚生労働大臣の積極的な規制権限が行使されなければ，医療現場において十分な危険性の認識なしに安易な使用が広がる高度の危険があったと言わなければならない。

また，イレッサが通院治療可能な経口薬としてその使用が予定されていたことから，十分な規制権限が行使されなければ，副作用の兆候が見逃され，初期対応の遅延により手遅れとなるという危険性も指摘しなければならない。

このような点から考えても，本件において厚生労働大臣の積極的な規制権限行使に対する高度の期待可能性が肯定されるのである。

(3) このようなことから考えれば，本件において厚生労働大臣にはイレッサの承認時，承認後を問わず，安全性確保のための積極的な権限行使を行うべき義務があり，それらを怠っていたものと評価されるべきである。

第２　承認時における安全性確保義務懈怠の違法

１　はじめに

承認以前においてイレッサが致死的な間質性肺炎の副作用を引き起こすことが分かっており，その高い危険性が明らかになっていた。

ところが，本章第２節，第１及び第２で整理したとおり，イレッサの承認審

査は極めて杜撰なものであった。厚生労働大臣は，イレッサの承認にあたってその安全性確保義務を怠り，安全性確保のための規制権限を行使しなかったのであり，そこに何らの合理性は認められず違法であると言わなければならない。

このことを踏まえて，以下では，まず，承認時において不行使を問題とすべき厚生労働大臣の規制権限について明らかにしたうえで，それぞれの規制権限不行使の違法性について述べる。

2　本件で承認時に問題となる規制権限について

厚生労働大臣は，医薬品の安全性確保義務に基づき必要な規制権限を行使することが求められるものであるが，本件イレッサの承認時についてこれを具体的に考えれば，少なくとも下記のような権限の不行使について問題となる。

第１に，薬事法５２条ないし５５条に基づき，イレッサの危険性に関し，添付文書に警告を始めとする適切な注意喚起を行わせるべき規制権限である。

第２に，イレッサの危険性に鑑みて，薬事法７９条に基づき，薬事法１４条の４第６項規定の使用成績調査として全例登録調査を行わせることを承認条件とする規制権限である。

第３に，イレッサの危険性に鑑みて，薬事法７９条に基づき，投与にあたっての入院ないしそれに準じる管理を確保すること，肺がん化学療法に十分な経験をもつ医師の使用，及び，投与に際して緊急時に十分に措置できる医療機関での使用に限定させることを承認条件とする規制権限である。

3　各規制権限の不行使による安全性確保義務の懈怠の違法

(1)　添付文書による十分な注意喚起確保の権限を行使しなかったこと

ア　本章第２節，第２，１（３）項で指摘したとおり，間質性肺炎の副作用について添付文書に記載させたことについては，積極的な注意喚起策など

とは全く評価できないものである。厚生労働大臣は，イレッサの承認にあたって，添付文書による十分な注意喚起を確保するための何らの権限も行使しなかった。

しかし，既に述べたとおり，イレッサの承認以前から，イレッサにより致死的な間質性肺炎の副作用が起こることは分かっていた。ソリブジン薬害事件をふまえて策定された添付文書の記載要領に関する薬発第６０７号通達（西乙Ｄ１０＝東乙Ｈ１０）は，医療現場に対する適切な注意喚起の必要性について，警告の要件等として整理したものであり，イレッサの間質性肺炎の副作用は，警告欄で警告すべき要件に明らかに該当するものであった。この点については，第３章第４節，第３（添付文書）で述べたとおりである。

自ら策定した記載要領にすら反して警告を行わせなかったこと，そのことが，本章第２節，第２，１，（６）項で述べたとおり他剤との比較で不当にイレッサの安全性を誤信させる内容となることだけから考えても，承認にあたっての添付文書に関する上記権限不行使に全く合理性は認められず違法である。

イ　なお，この点に関する被告らの主張に理由がないことについては，第３章第４節，第３（添付文書）において詳述したことがここでも該当する。

即ち，まず，警告欄記載の要否に関して，被告らは，抗がん剤においては警告だらけとなるために通達要件はそのまま適用されない旨を主張するようであるが，通達でかかる除外は全くされておらず，実際にも死亡例が発生したら警告するという姿勢は抗がん剤でも貫かれていることなどから，全く理由はない。また，被告らは，重症度分類でグレード３の副作用が記載されることになっている「重大な副作用」欄への記載で十分であることも主張するが，上記添付文書の記載要領に関する通達の理解を完全に

誤ったものである。

また，致死的副作用であることの明記の要否に関して，被告らが主張している国内３例の評価やＥＡＰ情報の評価についても，既に述べているとおり全くの誤りである。

このように，被告らが主張している点によって，上記権限不行使が正当化されることなどあり得ない。承認にあたっての添付文書に関する上記権限不行使に全く合理性は認められず違法であるとの結論は全く変わらないのである。

(2) 全例調査を指示する権限を行使しなかったこと

第３章第６節（販売上の指示に関する欠陥）において述べたとおり，全例調査の方法がとられることによって医療現場における慎重使用を促し，市販後の適正使用の確保が図りうるのであり，イレッサ承認以前にも，全例調査を行わせた実例が幾つも存在していた。

イレッサについては，承認までに明らかになっていた危険性に加えて，有用性判断に影響を及ぼす重要な点において未知の要素が多くあったこと，世界に先駆けての承認であって市場での使用実績がなかったことなどを考えれば，その承認にあたって全例調査を義務付けなかった規制権限の不行使の点もまた，著しく合理性を欠き違法である。

(3) 使用限定の措置を講ずる権限を行使しなかったこと

第３章第６節（販売上の指示に関する欠陥）において述べたとおり，承認までに明らかになっていたイレッサの危険性，イレッサが通院治療可能な経口薬だったことなどから考えれば，イレッサの承認にあたって，厚生労働大臣が，入院による適切な管理や使用医師や医療機関を限定するなどの措置を講ずる権限を全く行使しなかったことについても，著しく合理性を欠き違法

である。

この点は，イレッサ承認時点で非小細胞肺がんの標準的な治療としてプラチナ製剤と組み合わせて使用されていた抗がん剤，及び，イレッサの承認の直前に承認されたアムルビシンの添付文書を見た場合，それらの全てで使用医師や医療機関が限定されていたことなどを考えても明らかである（以上，西甲Ｐ１４４－１～５＝東甲Ｌ１８５－１～５，西甲Ｐ３４＝東甲Ｌ３０）。

４　まとめ

以上のとおり，イレッサの承認にあたって，安全性確保義務を果たすべき様々な規制権限が行使されなかったことについては，著しく合理性を欠くものであって違法である。この点からも，被告国は，国家賠償法１条１項による損害賠償責任を免れ得ない。

第３　承認後における安全性確保義務懈怠の違法

１　承認後における被告国の安全性確保義務

本章第１節，２項で述べたとおり，被告国は，医薬品承認行為以外の点における国の安全性確保義務に基づき，第２章第７節（不法行為責任）において詳述した被告会社の安全性確保義務に基づく措置を講じさせるべき職務上の権限と義務を有していた。

すなわち，被告国には，イレッサの承認後間もなく発生したイレッサの間質性肺炎による副作用死亡例を知った時点で，さらに同様の症例がないか調査を尽くし，さらなる被害を防止するため直ちに，被告会社に対し，（１）添付文書の改訂，（２）副作用報告制度における報告，（３）緊急安全性情報の配布などの安全性確保のための手段，方法を講じさせるべき職務上の権限と義務がある。

２　イレッサ承認後の被告国の安全性確保義務懈怠の違法

（以下，年月のみの記載は，２００２（平成１４）年を指す。）

⑴ 緊急安全性情報の配布などを怠って被害を拡大させたこと

第３章第７節のイレッサ販売後の被告会社の責任の項において詳述したとおり，被告国は，すでに８月６日には，イレッサの間質性肺炎・急性肺障害による死亡例の報告を受けていた（西原告第１６準備書面＝東原告準備書面（２８）添付の別表（以下，本項において「別表」という。）の症例（０））。同日時点で，被告会社は，この症例の他に，本訴訟で被告らが明らかにしている事実・証拠から知りうるだけでも，すでに２例の死亡例（別表の症例②，（２４））の報告を受けていた。仮に同日時点で後二者の症例につき死亡の報告を受けていなくとも，調査を行えば患者が死亡したことを容易に知りうる状況にあった。

しかるに，被告国は，８月６日に症例（０）の死亡報告を受けたにもかかわらず，これを受けて，さらなる調査をすることを怠った。

被告国は，その後もイレッサの間質性肺炎・急性肺障害による死亡報告を受けながら（８月９日に２例目，８月２８日に３例目），無策を続けた。８月２８日の時点では，上記３例の他に症例③，①，⑥においてすでに患者が死亡しており，被告国はこれら６例についてイレッサの間質性肺炎・急性肺障害による死亡が発生していることを知っていた，あるいは知ることができた。この時点においても何ら安全性確保のための措置がとられず，イレッサの間質性肺炎・急性肺障害による死亡被害が増え続ける状況にあった。

このように被害が増え続ける状態を放置する一方で，前記のとおり，ＩＮＴＡＣＴ報告によって抗がん剤としてのイレッサの存立基盤が全く崩壊していながら，８月３０日には薬価収載が行われ，イレッサの販売量を拡大したものである。この結果，イレッサの間質性肺炎・急性肺障害による死亡被害

はさらに増加したのである。このように，安全性確保の措置をとらないまま，販売量を拡大させ，被害までも拡大させたことにより，違法性が著しく高まった。

承認前に得られた知見を含む，以上の事実に照らせば，被告国は，承認後，イレッサの間質性肺炎・急性肺障害による死亡報告を受けた８月６日の時点で，さらに死亡症例がないか調査を尽くさなければならなかったのであり，調査をしていれば容易に死亡症例数が相当数に上ることが分かった。

被告国には，そのような被害を把握して，被告会社に対し，添付文書の改訂，緊急安全性情報の配布などの安全性確保のための手段・方法を講させる義務があった。特に，本件では安全性確保のための緊急性と手段としての効果を考えれば，緊急安全性情報の配布を直ちに行わせることが必須であった。

そうであるにもかかわらず，被告国は，承認後の死亡例を含む副作用報告に現れたイレッサの毒性情報を，故意に全く無視し，あるいはただ漫然と見過し，その結果，イレッサを薬価収載させて保険適用させ，１０月１５日に至るまで緊急安全性情報を配布させることなく，さらに被害を拡大させたものである。

(2) イレッサ承認後の安全確保義務懈怠の違法

以上のとおり，被告国（厚生労働大臣）が１０月１５日よりも前に緊急安全性情報を配布させる等安全性確保の措置を講じなかったものであるが，その無策のため，国民の生命健康という重大な法益侵害が容易に予想でき，上記措置を講じていればかかる被害の発生を回避でき，被告国に安全確保の措置を講じることが期待されていたものである。よって，その権限の不行使は許容される限度を逸脱しており，何らの合理性も認められない。

したがって，被告国にはイレッサ承認後の安全確保のための規制権限を行

使すべき義務を怠った違法があることは明らかである。

第４　まとめ

以上のとおり，被告国は，イレッサの承認時やその後を通じて安全性確保のための規制権限の行使を懈怠したのであり，それらは著しく合理性を欠き違法であって，この点からも国家賠償法１条１項の損害賠償責任を免れない。

以　上